1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Heparine LEO 100 I.E./ml, oplossing voor injectie
Heparine LEO 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Heparine LEO 100 I.E./ml, oplossing voor injectie:
iedere injectieflacon bevat 1.000 I.E. Heparine Natrium

Heparine 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie:
iedere injectieflacon bevat 25.000 I.E. Heparine Natrium

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heparine LEO 100 I.E./ml, oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze tot strokleurige vloeistof.

Heparine LEO 5.000 I.E./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

Heparine LEO 5.000 I.E./ml moet intraveneus worden ingespoten.
Oplossingen met heparine mogen niet I.M. 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 stabieler blijft en er een vermindering is in hemorragische complicaties. Bij voorkeur moet een infusiepomp gebruikt worden.

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.
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 coagulatietesten 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 coagulatietesten 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 coagulatietesten bij heparinetherapie met lage dosis aangezien de coagulatieparameters over het algemeen niet worden beïnvloed.

A. Heparinetherapie met hoge dosis

Toediening via continu I.V.-infuus
Een inspuiting van 5.000 I.E. via I.V. weg, gevolgd door een continu infuus van 20.000 tot 40.000 I.E., verdund in een liter fysiologische oplossing, toegediend in 24 uur.

Toediening via intermitterende I.V.-inspuiting
De gebruikelijke aanvangsdosis is 10.000 I.E. via I.V. weg, gevolgd door 5.000 tot 10.000 I.E. om de 4 tot 6 uur. De I.V.-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 I.E. per kg, gevolgd door een infuus van 100 I.E. per kg om de 4 uur.
Men kan ook om de 24 uur 20.000 I.E. 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 I.E. per kg voor volwassenen en 25 tot 50 I.E. 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 I.E. heparine per kg. Een dosis van 300 I.E. per kg wordt dikwijls toegediend voor ingrepen van minder dan 1 uur, en 400 I.E. 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 I.E. 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 I.E. 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 100 I.E./ml oplossing toegediend in de canula of catheter 2 à 3 maal per dag.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor heparine of voor één van de hulpstoffen
- Heparine-geïnduceerde thrombocytopenie
- Hemorragische diathese (met uitzondering van bloedingen bij consumptie coagulopathieën)
- Ongecontroleerde ernstige hypertensie
- Ulcus en geülcereerde tumor van het maagdarmkanaal
- Acute of subacute bacteriële endocarditis
- Heelkundige ingreep (of verwondingen) van het centrale zenuwstelsel, ogen en oren
- Cerebrale of retinale hemorragie
- Abortus imminens
- Retinitis Diabetica
- Ernstige nier- of leverinsufficiëntie
- Actieve tuberculose
- Chronisch alcoholisme

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij heparinebehandelingen moet de relatie met de patiënt op vertrouwen berusten, in het bijzonder bij alcoholici, bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie of hoge bloeddruk.
Indien men vermoedt dat de patiënt overgevoelig is voor heparine, is het aangeraden een kleine testdosis toe te dienen vooraleer de behandeling te starten.
Het risico op hemorragieën wordt vergroot bij gelijktijdige toediening van remmers van de bloedplaatjesaggregatie (acetylsalicylzuur, dipyridamol, NSAI farmaca, ...), bij verhoogde capillaire permeabiliteit, bij bestaande geülcereerde letsels van het maagdarmkanaal, bij bloedpathologieën die kunnen leiden tot hemorragieën (hemofilie, trombocytopenie, bepaalde vormen van purpura), bij menstruatie, bij nier- of leverinsufficiëntie, bij hypertensie, bij blijvende catheter.
Indien er zich een hemorragie voordoet, moet de toediening van heparine onmiddellijk gestopt worden. Bij ernstige hemorragie: zie rubriek 4.9

Bij tekenen of symptomen van acute bijnierhemorragie en van bijnierinsufficiëntie moeten de plasmaconcentraties van cortisol bepaald worden en moet er, indien nodig, een onmiddellijke behandeling met intraveneuze toediening van corticosteroïden worden ingesteld na het stopzetten van de heparinebehandeling.

Heparine kan trombocytopenie veroorzaken door een direct effect (type I) of door een immuuneffect dat bloedplaatjes-aggregatie veroorzakende antilichamen produceert (type II). Bij de behandeling kunnen hierdoor bloedplaatjes-aggregatie en trombose de bestaande aandoening verergeren. Dit verschijnsel is omkeerbaar nadat men de medicatie stopt. Type I trombocytopenie is een acute en doorgaans milde vermindering van het aantal bloedplaatjes die voorkomt binnen 1 tot 4 dagen nadat met de behandeling werd gestart. Type II is een ernstigere vorm die meestal voorkomt na 7 tot 11 dagen heparine.
Bij patiënten die vroeger al behandeld werden met heparine kunnen deze verschijnselen zich sneller voordoen. Men zal vóór een behandeling het aantal bloedplaatjes bepalen en daaropvolgend tweemaal per week zolang de behandeling duurt.
Het gebruik van heparine moet bij patiënten die trombocytopenie ontwikkelen onmiddellijk gestaakt worden.

Voorzichtigheid is geboden vóór of tijdens een chirurgische ingreep.

Door het verhoogde risico op bloedingen moet men voorzichtig zijn bij het toedienen van profylactische doses heparine aan patiënten met verwondingen of die chirurgische ingrepen ondergaan aan de ruggengraat, het centrale zenuwstelsel, ogen en oren.

Patiënten die gelijktijdig heparine en spinale of epidurale anesthesie toegediend krijgen moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van neurologische aandoeningen.

Door het verhoogde risico op bloedingen moet men voorzichtig zijn wanneer men gelijktijdig intramusculaire injecties, een lumbaalpunctie of gelijkaardige ingrepen uitvoert.

Door het risico op hematomen mag heparine niet intramusculair toegediend worden.

Heparines kunnen de secretie van aldosteron door de bijnier onderdrukken. Dit kan leiden tot hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, voorafbestaande metabole acidose, een verhoogd plasmakaliumgehalte of bij patiënten die kaliumsparende geneesmiddelen nemen. Het risico op hyperkaliëmie blijkt toe te nemen met de duur van de behandeling en is meestal omkeerbaar. Bij risicopatiënten moet men de hoeveelheid kalium in het plasma meten vooraleer men de behandeling met heparine start. Nadien moet de patiënt regelmatig gecontroleerd worden, in het bijzonder wanneer de behandeling langer gaat duren dan ongeveer 7 dagen.

Geneesmiddelen die een invloed hebben op de bloedplaatjesfunctie of op de stolling mogen in het algemeen niet samen met heparine toegediend worden, zie rubriek 4.5.

Sommige vormen van heparine bevatten het bewaarmiddel benzylalcohol. Het is aanbevolen deze vormen niet aan zwangere vrouwen of aan pasgeboren baby's, in het bijzonder immature prematuren, toe te dienen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omwille van een verhoogd risico op bloedingen moet de gelijktijdige toediening worden vermeden van farmaca die ulceratie van het maagdarmkanaal kunnen veroorzaken, zoals de NSAI farmaca, met inbegrip van salicylaten en pyrazolonderivaten.
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van remmers van de bloedplaatjes-aggregatie zoals salicylaten, dipyridamol, en plasmavervangende geneesmiddelen zoals dextraan.
Gelijktijdig gebruik van trombolytica moet vermeden worden omwille van het verhoogde risico op bloedingen. Na toediening van streptokinase of urokinase mag een behandeling met heparine slechts begonnen worden nadat de protrombinetijd teruggelopen is tot een waarde die lager ligt dan tweemaal de normale waarde.

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

Interferentie met laboratoriumtesten
Heparinetherapie met hoge dosis verlengt de 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 broomsulftaleïne.
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.

Gedurende 5 dagen vóór een chirurgische ingreep mag er geen aspirine worden toegediend noch een ander geneesmiddel dat de aggregatie van de bloedplaatjes beïnvloedt.
Er mag geen coumarinetherapie worden ingesteld tijdens de ingreep.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
Het gekende hemorragisch effect van heparine leidt ertoe dat het gebruik ervan tijdens de zwangerschap met de nodige voorzichtigheid moet gebeuren en alleen als de arts van oordeel is dat de therapeutische voordelen ervan groter zijn dan de mogelijke risico's.
Voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij uteroplacentale hemorragie, zeker bij de bevalling. Als epidurale anesthesie wordt overwogen, moet men zodra de situatie het toelaat, de behandeling met heparine staken.
Heparine gaat niet door de placentaire barrière en kan worden toegediend tot 12 uur vóór de bevalling.

Borstvoeding: heparine wordt niet opgenomen in de moedermelk.

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

Dit product wordt veilig geacht en het is onwaarschijnlijk dat het enige invloed uitoefent.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak >1/10
Vaak >1/100 en <1/10
Soms >1/1000 en <1/100
Zelden >1/10.000 en <1/1000
Zeer zelden <1/10.000

De meest voorkomende bijwerkingen zijn bloedingen, een omkeerbare verhoging van leverenzymen, omkeerbare thrombocytopenie en allerlei huidreacties. Geïsoleerde gevallen van allergische reacties, huidnecrose en priapisme werden eveneens gerapporteerd.

Gebaseerd op post-marketing gegevens is de totale rapporteringsfrequentie van bijwerkingen zeer zelden, zijnde ongeveer 4 per 100.000 behandelingen/profylactische toepassingen.

• **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**
Vaak: Thrombocytopenie Type I

Heparine kan trombocytopenie veroorzaken (milde, voorbijgaande trombopenie, ofwel zeer zelden ernstige en zeer gevaarlijke trombopenie) door een direct effect of door een immuuneffect dat bloedplaatjes-aggregatie veroorzakende antilichamen produceert, zie rubriek 4.4. Omkeerbaar na het stopzetten van de medicatie.

• **Immuunsysteemaandoeningen**
Zelden: Allergische reacties (erytheem, bronchiaal astma, koorts)
Zeer zelden: Anafylactische reacties (anafylactische shock)

• **Bloedvataandoeningen**
Vaak: Hemorragie

Hemorragische complicaties, met mogelijke invloed op de organen, kunnen optreden, vooral wanneer hoge dosissen worden toegediend. Hemorragieën kunnen voorkomen onder vorm van hematurie en subcutane hematomen op drukplaatsen. Indien normale doses (heparinetherapie met lage dosis) worden gebruikt, zijn de risico's echter beperkt. In uitzonderlijke gevallen werden vaatspasmen beschreven.

• **Lever- en galaandoeningen**
Vaak: Verhoogde transaminasen, gamma-GT, LDH en lipase.
Meestal omkeerbaar na stopzetten van de medicatie.

• **Huid- en onderhuidaandoeningen**
Uitslag
Urticaria
Pruritus
Huidnecrose

Verschillende soorten uitslag zoals erythemateuse en maculopapulaire werden gemeld.
Mogelijk subcutane verharding

• **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**
Zeer zelden: priapisme

• **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**
Vaak: Reacties ter hoogte van de injectieplaats

Plaatselijke irritatie kan voorkomen bij subcutane injectie

Klasse-effecten, aanvaard als zijnde van toepassing voor alle producten van deze groep
• *Zelden:* Hypoaldosteronisme, geassocieerd met hyperkaliëmie en metabole acidose (vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie en diabetes mellitus) kan optreden bij niet-gefractioneerde heparines.
• *Soms:* Voorbijgaand haarverlies en osteoporose werden gemeld bij behandeling met niet-gefractioneerde heparines.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kunnen hemorragieën voorkomen.
Indien de bloeding niet ernstig is, volstaat het de behandeling stop te zetten.
Bij meer ernstige bloedingen moet als antidotum protaminesulfaat worden toegediend via intraveneuze weg. De toe te dienen hoeveelheid protaminesulfaat is afhankelijk van de hoeveelheid circulerende heparine en van de tijd die verstreken is sinds de inspuiting.

Over het algemeen kan men zich baseren op de volgende gegevens:
ongeveer 1 mg protaminesulfaat neutraliseert 100 I.E. heparine; de inspuiting moet intraveneus gebeuren onder vorm van een 1 % oplossing en een injectiesnelheid van 5 ml per 10 minuten. Vervolgens kunnen, indien nodig, om de 2 uur kleinere doses worden toegediend.
In principe moet de totale dosis lager blijven dan 50 mg.
De effecten van heparine kunnen ook worden geneutraliseerd door vollebloedtransfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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

Geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Heparine LEO 100 I.E./ml : Benzyl Alcohol – Methyl parahydroxybenzoaat – Propyl parahydroxybenzoaat – Natrium citraat dihydraat - Natrium Chloride – Zoutzuur, geconcentreerd - Water voor injectie tot 1 ml.

Heparine LEO 5.000 I.E./ml : Benzyl Alcohol – Methyl parahydroxybenzoaat – Propyl parahydroxybenzoaat – Natrium citraat dihydraat – Natrium Chloride – Zoutzuur, 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 bepaalde antibiotica, met analgetica, met psychotropen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heparine LEO 100 I.E./ml: doos met 10 injectieflacons van 10 ml van kleurloos glas.
Heparine LEO 5.000 I.E./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.
Duwijckstraat 17
B-2550 Lier
België

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

Heparine LEO 100 I.E./ml, oplossing voor injectie : BE183942
Heparine LEO 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie : BE013587

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

A. Datum van de eerste vergunning:
Heparine LEO 100 I.E./ml, oplossing voor injectie : 10-06-1997
Heparine LEO 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie : 01-04-1962

B. Datum van hernieuwing van de vergunning:
Heparine LEO 100 I.E./ml, oplossing voor injectie : 12-12-2005
Heparine LEO 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie : 12-12-2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van de laatste herziening van de SKP: februari 2012
B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 04/2012