

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Heparine LEO 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie:
Iedere injectieflacon van 5 ml bevat 25.000 I.E. Heparine Natrium

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heparine LEO 5.000 I.E./ml, oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze tot strokleurige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als therapeutikum totdat een effectieve antistolling is bereikt met orale anticoagulantia bij:

- Veneuze trombose
- Longembolie

Ter voorkoming van stolling bij extra-corporale circulatie, bijv. bij dialyse of open hartchirurgie. Behandeling van diffuse intravasale stolling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Heparine LEO 5.000 I.E./ml moet intraveneus worden ingespoten.

Bij trombo-embolische aandoeningen:

intraveneus: beginndosis 5.000 I.E., gevolgd door 20.000 – 40.000 I.E. per 24 uur in glucose 5% of NaCl 0,9% (15-25 I.E. per kg lichaamsgewicht per uur). De therapie dient te worden gecontroleerd en zo nodig bijgesteld op geleide van stollingsonderzoek of heparinebepaling.

subcutaan Na-zout: subcutaan 2.500 I.E. per 10 kg lichaamsgewicht elke 12 uur, eventueel voorafgegaan door een intraveneuze oplaaddosis van 5.000 I.E. i.v.

Bij extra-corporale circulatie:

bij dialyse: beginndosis 1.250-3.750 I.E., afhankelijk van het lichaamsgewicht, gevolgd door 1.200 I.E. per uur;

bij open-hartchirurgie: 300 I.E. per kg lichaamsgewicht bij operaties die korter duren dan 2 uur, bij langer durende operaties anderhalf maal deze dosering.

Bij diffuse intravasale stolling:

intraveneus 10.000-20.000 I.E. per 24 uur in glucose 5% of NaCl 0,9% (7-15 I.E. per kg lichaamsgewicht per uur).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor heparine of voor één van de hulpstoffen
- Bloeding
- Heparine geïnduceerde trombocytopenie
- Hemorragische diathese door stollingsstoornissen of trombocytopenie, tenzij bij intravasale stolling.
- Ongecontroleerde ernstige hypertensie
- Bloedverlies uit de tractus digestivus door ulcus pepticum, tumoren, hiatus hernia of diverticulose
- Drainage van maag en dunne darm
- Ernstige leverinsufficiëntie

- Maligne tumoren
- Acute of subacute bacteriële endocarditis
- Retinopathie door hypertensie of diabetes
- Cerebrale hemorrhagie
- Verwondingen of operaties aan hersenen, ruggenmerg, ogen of oren
- Lumbale puncties
- Regionale of spinale anesthesie
- Dreigende abortus
- Formuleringen die benzyl alcohol bevatten mogen niet toegediend worden aan prematuren of pasgeborenen
- Bij patiënten die heparine toegediend krijgen als behandeling eerder dan profylactisch, is locoregionale anesthesie in geval van electieve chirurgische ingrepen gecontra-indiceerd.
- Een epidurale verdoving tijdens de geboorte bij zwangere vrouwen die behandeld worden met heparine is gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Heparine verlengt de protrombinetijd. Hiermee moet rekening worden gehouden indien heparine wordt gecombineerd met andere anticoagulantia (zoals bvb. coumarine-derivaten).

De belangrijkste bijwerking van een behandeling met heparine is een bloeding (10% van de gevallen). Het risico hiervan kan worden verminderd door zorgvuldige controle van de therapie op geleide van stollingsonderzoek bvb. de cefaline-kalolientijd of de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), dan wel de heparinespiegel.

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.

Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en heparine geïnduceerde trombose (HITT) kan optreden tot enkele weken na de stopzetting van de behandeling met heparine. Patiënten die trombocytopenie of trombose vertonen na stopzetting van de heparine behandeling moeten geëvalueerd worden voor HIT en HITT.

Voorzichtigheid is geboden wanneer heparine wordt toegediend aan patiënten met een verhoogd risico op bloedingcomplicaties, hoge bloeddruk en nier- of leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is eveneens geboden vóór of tijdens een chirurgische ingreep. Extra voorzichtigheid is geboden tijdens operaties aan prostaat, lever of galwegen.

Patiënten die gelijktijdig heparine en spinale of epidurale anesthesie toegediend krijgen moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van neurologische aandoeningen. 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-steroidale 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 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 volgende dosis mag niet toegediend worden alvorens minstens 4 uur zijn verstreken. Hertoediening moet uitgesteld worden totdat de chirurgische procedure is voltooid.

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. Verplegend personeel moet opgeleid worden om zulke tekenen en symptomen te herkennen. Aan patiënten moet opgedragen worden onmiddellijk een arts of verpleger 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 ruggenmerg decompressie gestart te worden.

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

Incidenteel kunnen gedurende de behandeling met heparine bloedingen optreden uit de steekkanaaltjes van intramusculaire injecties. Het verdient daarom aanbeveling voor iedere injectie met heparine de patiënt te onderzoeken op de aanwezigheid van bloedingen, bvb in een operatiegebied of in de nierloge en op hematomen op drukplaatsen. Door het risico op hematomen mag heparine niet intramusculair toegediend worden; subcutane en intraveneuze toediening is wel veroorloofd.

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.

In sommige omstandigheden zoals koorts, hartinfarct en longembolie kan de heparinebehoefte toenemen.

Omdat heparine van dierlijke oorsprong is, is voorzichtigheid geboden bij patiënten die gevoelig zijn voor dierlijke eiwitten. In dit geval is het raadzaam eerst een proefdosis te geven van 1.000 IE subcutaan.

Sommige formuleringen van heparine bevatten het bewaarmiddel benzyl alcohol. Dit moet met voorzichtigheid toegediend worden aan zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud, aangezien er een risico bestaat dat benzyl alcohol toxische en allergische (anafylactische) reacties veroorzaakt bij deze leeftijdsgroep.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is mogelijk dat het anti-coagulerend effect van heparine wordt versterkt door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die invloed hebben op de werking van de bloedplaatjes of het coagulatiesysteem, b.v. salicylaten, NSAï farmaca, vitamine K antagonistendextranen, dipyridamol of ulcerogene geneesmiddelen, zoals corticosteroiden.

Het gebruik van intraveneus glyceroltrinitraat kan de anti-coagulerende werking van heparine verminderen. Isosorbide dinitraat kan eveneens interactie veroorzaken.

Schildklieronderzoek kan worden beïnvloed.

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 hemorrhagie, 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

Het is onwaarschijnlijk dat dit product enige invloed uitoefent.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak	>1/10
Vaak	>1/100 en <1/10
Soms	>1/1.000 en <1/100
Zelden	>1/10.000 en <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000

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

- **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Heparine kan trombocytopenie veroorzaken, door een direct effect of door een immunologisch effect. Heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT) is een ernstige antilichaam-gemedieerde reactie veroorzaakt door een onomkeerbare aggregatie van bloedplaatjes. HIT kan evolueren tot de ontwikkeling van veneuze en arteriële thrombose (Heparine geïnduceerde trombocytopenie en thrombose, HITT).

Vaak: Thrombocytopenie type I

Zelden: Thrombocytopenie type II, waarschijnlijk van immunoallergische aard (zie rubriek 4.4)

In sommige gevallen kan trombocytopenie type II vergezeld worden door veneuze of arteriële thrombi.

- **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Soms: Uitslag (verschillende types van uitslag zoals erytheem en maculopapulaire), urticaria en pruritus, alopecia.

Zelden: Huidnecrose

Eén geval van multiform erytheem werd tevens gerapporteerd.

- **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Soms: osteoporose werd gerapporteerd in relatie met lange termijn heparine behandeling.

- **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zelden: hypoadosteronisme, geassocieerd met hyperkaliëmie en metabole acidose (vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie en diabetes mellitus) kan optreden met ongefractioneerde heparine.

- **Bloedvataandoeningen**

Vaak: Hemorragie

Hemorragieën kunnen elk orgaan beïnvloeden, vooral in relatie met hoge dosissen. Hemorragieën kunnen voorkomen onder vorm van subcutane hematomen op drukplaatsen. In uitzonderlijke gevallen worden vaatkrampen beschreven. In sommige gevallen hebben hemorragieën geresulteerd in dood of permanente handicap. Zeldzame gevallen van epiduraal of spinaal hematoom werden gerapporteerd in relatie met het profylactisch gebruik van heparine in het kader van epidurale anesthesie of spinale punctie. Deze hematomen veroorzaakten verschillende graden van neurologische dysfunctie, inclusief verlamming (zie rubriek 4.4).

- **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: reacties ter hoogte van de injectieplaats; plaatselijke irritatie kan voorkomen bij subcutane injectie.

- **Immuunsysteemaandoeningen**

Zelden: Allergische reacties van alle types en ernst, met verschillende uitingen. (zoals erytheem, bronchiaal astma, koorts)

Zeer zelden: Anafylactische reacties en anafylactische shock (collaps)

- **Lever- en galaandoeningen**

Vaak: Verhoogde transaminasen, gamma-GT, LDH en lipase spiegels. Meestal omkeerbaar na stopzetten van de medicatie.

- **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer zelden: priapisme

4.9 Overdosering

In geval van overdosering ontstaan er bloedingen.

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

Bij meer ernstige bloedingen kan heparine geneutraliseerd worden door langzame intraveneuze injectie van protaminesulfaat.

De dosering hangt af van de hoeveelheid heparine in het lichaam. De hoeveelheid protaminesulfaat die nodig is om een bepaalde hoeveelheid heparine te neutraliseren is niet bij elke patiënt gelijk.

Indien binnen 15 minuten na de injectie van heparine toegediend, zou 1 mg protamine ca. 100 IE heparine neutraliseren.

Als dosering wordt aanbevolen: een 1% oplossing (10 mg/ml) zeer langzaam (0,5 mg/minuut) intraveneus toedienen.

Maximaal mag 50 mg (5 ml) worden gegeven. Afhankelijk van het effect en de stolling kunnen vervolgens kleinere doses protaminesulfaat worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen: heparinegroep

ATC Code: B01AB01

Heparine is een sterk negatief geladen polysaccharide, dat rechtstreeks de stolling kan blokkeren, waardoor het zowel in vivo als in vitro werkzaam kan zijn.

Heparine activeert de factor antitrombine III. Onder normale omstandigheden remt antitrombine III de stolling langzaam door neutralisatie van trombine en een aantal stollingsfactoren, waaronder de factor Xa. Oraal toegediend is het onwerkzaam. Heparine neutraliseert in lage doses subcutaan toegediend factor Xa, hetgeen de basis vormt voor de tromboseproylactische werking. Langdurige behandeling met hoge doses heparine

vermindert echter het anti-trombine III, waardoor het anticoagulerende effect weer kan afnemen. Heparine kan verder het aantal trombocyten verlagen. Voor intramusculaire toediening is heparine ongeschikt omdat het anticoagulerende effect onvoorspelbaar is, er cumulatie kan optreden en op de injectieplaats pijnlijke hematomen kunnen ontstaan.

Behalve een anticoagulerende werking heeft heparine een activerende werking op lipoproteïnelypase, waardoor de serumlipiden kunnen dalen. Tenslotte kan heparine de aldosteronsecretie remmen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Als sterk geladen macromoleculaire stof passeert heparine de biologische membranen nauwelijks. Hierom en vanwege een sterk "first-pass" effect is heparine slechts geschikt voor parenterale toediening. Heparine wordt na subcutane toediening goed geresorbeerd. De plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is kort, maar neemt toe met de dosis (1/2 – 3 uur). Het mechanisme van de plasmaklaring van heparine is niet volledig opgehelderd; waarschijnlijk wordt de stof eerst opgenomen door het reticulo-endotheliale systeem (RES) en, als dit is verzadigd, door de lever gemetaboliseerd via het enzym heparinase. De werkzame metabolieten worden in de urine uitgescheiden. Heparine zelf wordt slechts na hoge intraveneuze doses uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzyl Alcohol – Methyl parahydroxybenzoaat – Propyl parahydroxybenzoaat – Natrium citraat dihydraat – Natrium Chloride – Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien verenigbaarheid met infusievloeistoffen (met uitzondering van de in de rubriek "4.2 Dosering en wijze van toediening" genoemde infusievloeistoffen) niet is onderzocht, dient heparine niet te worden gemengd of met andere geneesmiddelen door dezelfde intraveneuze lijn te worden toegediend.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Heparine LEO is 24 uur houdbaar in de volgende infusievloeistoffen (ongeveer 10 IU per ml infusievloeistof): NaCl 0,9%, glucose 5%.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heparine LEO 5.000 I.E./ml: doos met 5 of 50 injectieflacons 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 B.V.

John M. Keynesplein 5

1066 EP Amsterdam

Tel: (020) 510 41 41

Fax: (020) 510 41 42

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

Heparine LEO 5.000 IE/ml oplossing voor injectie is in het register ingeschreven onder nummer 01372

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 11 april 1990

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7; 19 juli 2011