

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Heparine Natrium B. Braun 25.000 I.E./5 ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 5.000 I.E. heparinenatrium (uit slijmvlies van varkens)

1 injectieflacon (5 ml) bevat 25.000 I.E. heparinenatrium volgens WHO-standaard

Hulpstof met bekend effect:

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 12,5 mg benzylalcohol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere, kleurloze of vrijwel kleurloze waterige oplossing

pH: 5,5 – 6,0

Osmolaliteit: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

- Therapie van acute veneuze en arteriële trombo-embolie (inclusief vroege behandeling van myocardinfarct en instabiele angina pectoris)
- Profylaxe van trombo-embolie
- Preventie van bloedstolling gedurende extracorporale circulatie (bijv. cardiopulmonale bypass, hemodialyse)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bepaal voor iedere patiënt individueel de heparinedosis.

De dosering hangt af van de feitelijke waarden van de parameters van de bloedstolling (zie ook rubriek 4.4), soort en verloop van de ziekte, de respons van de patiënt op de therapie, soort en ernst van bijwerkingen, alsook de leeftijd en het lichaamsgewicht (LG) van de patiënt. Men dient er rekening mee te houden dat er tijdens de behandeling veranderingen in de gevoeligheid en verdraagbaarheid voor heparine kunnen optreden (zie ook rubriek 4.4).

Aanbevolen doseringen***Therapie van acute veneuze en arteriële trombo-embolie (inclusief vroege behandeling van myocardinfarct en instabiele angina pectoris)***

De therapeutische dosering dient te worden bijgesteld op basis van een regelmatige controle van de APTT, zie rubriek 4.4.

Volwassenen

Bolus	Onderhoudsdosis
80 I.E./kg LW intraveneus	18 I.E./kg LW per uur intraveneuze infusie
5.000 I.E. intraveneus*	Niet minder dan 30.000 I.E. per dag*
5.000 I.E. intraveneus*	250 I.E./kg LW tweemaal daags subcutaan
333 I.E./kg LW subcutaan	250 I.E./kg LW tweemaal daags subcutaan

* De aanbevolen dosering is niet op het gewicht gebaseerd en bedoeld voor een gemiddelde patiënt van 70 kg.

Therapie van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder ST-elevatie:

Bolus	Onderhoudsdosis
60-70 I.E./kg LW (maximale dosering 5.000 I.E.) intraveneus	12-15 I.E./kg LW per uur (maximaal 1.000 I.E. per uur) intraveneuze infusie

Therapie van myocardinfarct met ST-elevatie in combinatie met fibrinolytica:

Bolus	Onderhoudsdosis
60 I.E./kg LW (maximaal 4.000 I.E.) intraveneus	12 I.E./kg LW per uur (maximaal 1.000 I.E. per uur) intraveneuze infusie

Pediatrische patiënten

Intraveneuze toediening:

Neonaten zie rubriek 4.3.

Zuigelingen en peuters 1 maand-1 jaar oud:

Bolus	Onderhoudsdosis
75 I.E./kg LW	25 I.E./kg LW per uur, bijgesteld naargelang APTT

Peuters, kinderen en jongeren 1-18 jaar oud:

Bolus	Onderhoudsdosis
75 I.E./kg LW	20 I.E./kg LW per uur, bijgesteld naargelang APTT

Subcutane toediening:

Neonaten zie rubriek 4.3.

Zuigelingen, peuters, kinderen en jongeren 1 maand-18 jaar oud:
250 I.E./kg LW tweemaal daags, bijgesteld naargelang APTT.

Profylaxe van trombo-embolie*Volwassenen*

5.000 I.E. elke 8 of 12 uur subcutaan gewoonlijk gedurende ten minste 5 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis indien dit eerder gebeurt.

Bij patiënten die chirurgie ondergaan, moet de eerste dosis 2 uur voorafgaand aan de ingreep worden toegediend en tromboprotylaxe dient gedurende 2-3 weken na de ingreep te worden voortgezet.

Pediatrische patiënten

Neonaten: zie rubriek 4.3.

Zuigelingen, peuters, kinderen en jongeren 1 maand - 18 jaar oud:
100 I.E./kg LW (max. 5.000 I.E.) tweemaal daags als subcutane injectie, bijgesteld naargelang APTT.

Preventie van bloedstolling gedurende extracorporale circulatie (bijv. cardiopulmonale bypass, hemodialyse)

Cardiopulmonale bypass:

300-400 I.E./kg LW plus extra doseringen om geactiveerde stollingstijd > 480 seconden te bereiken of te onderhouden.

Hemodialyse:

50 I.E./kg LW in de arteriële lijn, onderhoudsdosis: 500-1.500 I.E. per uur.

Speciale patiëntenpopulaties

- Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie

Bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie kan een verlaging van de dosering nodig zijn. Zie ook rubriek 4.4.

- Ouderen

Bij ouderen kan afhankelijk van hun individuele toestand (bijv. nierfunctie) een lagere dosering van heparine nodig zijn. Zie ook rubriek 5.2.

- Rokers

Afhankelijk van de hoeveelheid nicotine die in het lichaam aanwezig is, kan een hogere dosering noodzakelijk zijn. Zie ook rubriek 4.5.

- Adipeuze patiënten

Klinische onderzoeken wijzen erop dat voor een adequaat antistollingsniveau bij patiënten met morbide obesitas, een hogere dosering van heparine nodig zou kunnen zijn. Er kunnen echter geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gedaan.

- Zwangerschap

Behandeling van trombo-embolie:

Tweemaal daags subcutane injecties met of zonder intraveneuze aanvangsbolus. De dosering dient te worden bijgesteld naargelang de APTT die 6 uur na elke injectie wordt genomen. Zie ook rubriek 4.4, 4.6 en 4.8.

De behandeling moet gedurende ten minste 6 weken na de bevalling worden voortgezet (zodat de totale duur van de behandeling minstens drie maanden is).

- Patiënten met heparineresistentie:

Zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Subcutaan of intraveneus gebruik.

Het geneesmiddel wordt toegediend via subcutane of intraveneuze injectie toegediend of via intraveneuze infusie na verdunning met een geschikte drageroplossing

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Het geneesmiddel mag niet bij de volgende aandoeningen worden gebruikt:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een actieve bloeding
- Heparine-geïnduceerde trombocytopenie type II die bekend is uit de voorgeschiedenis van de patiënt of wordt vermoed op grond van klinische observaties
- Ziekten en orgaanafwijkingen die met hemorragische diathese gepaard kunnen gaan, zoals
 - coagulopathieën
 - trombocytopenie

- ernstige ziekten van de lever en de pancreas
- Ziekten waarbij er een vermoeden is van vasculaire schade, bijv.
 - ulcera in het maag-darmkanaal
 - ongecontroleerde en ernstige arteriële hypertensie met een diastolische bloeddruk die hoger is dan 110 mmHg
 - intracraniële bloeding
 - aneurysma van een hersenslagader
 - retinopathieën, bloeding in het glasachtig lichaam
 - oogheelkundige ingrepen of oogletsels
 - actieve tuberculose
 - infectieuze endocarditis
- Abortus imminens

Heparine Natrium B. Braun bevat benzylalcohol en mag niet gebruikt worden bij prematuren en neonati.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toediening van het geneesmiddel dient normaliter bij de volgende aandoeningen te worden vermeden, tenzij het verwachte voordeel duidelijk opweegt tegen de mogelijke risico's:

- risico van bloedingen (bijv. vermoede maligne tumor, grote operatieve ingreep, met name van het centraal zenuwstelsel en uro- en ureterolithiase)
- chronisch alcoholisme

Bijzonder nauwlettende medische controle is vereist:

- als heparine gedurende langdurige perioden tijdens de zwangerschap moet worden toegediend (zie ook rubriek 4.6 en 4.8)
- bij oudere patiënten, met name oudere vrouwen;
- tijdens medicatie met geneesmiddelen die de trombocytenfunctie of het stollingssysteem beïnvloeden (zie rubriek 4.5)

Voorzichtigheid is geboden wanneer het geneesmiddel wordt toegediend aan patiënten met hypertensie.

Heparine kan de secretie van aldosteron door de bijnier verminderen, wat leidt tot hyperkaliëmie. Daarom dient de serumspiegel van kalium gecontroleerd te worden bij patiënten die risico lopen op hyperkaliëmie (bijv. vanwege diabetes mellitus, verminderde nierfunctie, geneesmiddelen die de serumspiegel van kalium verhogen). Zie ook rubriek 4.5.

Neuraxiale anesthesie bij patiënten die worden behandeld met heparine, brengt een hoger risico van een bloeding en de ontwikkeling van een hematoom in het wervelkanaal met zich mee, wat langdurige of zelfs blijvende paralyse tot gevolg kan hebben. Zie ook rubriek 4.8.

Tussen de laatste dosering van heparine en het inbrengen van de naald voor epidurale of spinale anesthesie het wegnemen van de katheter is een minimale tussenpoos van 4 uur vereist. Als heparine in therapeutische doseringen wordt toegediend, is normalisatie van de APTT vereist. Heparinetoediening kan 1 uur na de ingreep worden hervat.

Tijdens behandeling met heparine dienen intramusculaire injecties te worden vermeden vanwege het risico van hematoom.

Als tijdens de behandeling met heparine trombo-embolische complicaties optreden, moet rekening worden gehouden met heparine-geïnduceerde type II trombocytopenie en dient een trombocytentelling te worden uitgevoerd.

Bij patiënten die met heparine worden behandeld, moet risico op letsel worden vermeden.

Na langdurige toediening kan zich osteoporose ontwikkelen, met name bij mensen bij wie daar een grotere kans op bestaat (d.w.z. ouderen, met name postmenopauzale vrouwen, zwangere en borstvoeding gevende vrouwen, en kinderen). Zie ook rubriek 4.6 en 4.8.

Heparine kan leiden tot heviger en langduriger menstrueel bloedverlies. In het geval van een ongewoon sterke of niet aan de menstruatiecyclus gekoppelde uteriene bloeding dient een organische ziekte die specifieke behandeling vereist door middel van een aanvullend gynaecologisch onderzoek te worden uitgesloten.

De therapeutische dosering van heparine moet worden gecontroleerd door gebruik van een naar locatie gekalibreerde APTT-test, waarbij als streefwaarde een APTT-ratio van 1,5 - 2,5 wordt aanbevolen.

De APTT dient ten minste eenmaal per dag te worden bepaald, terwijl elke keer dat de dosis wordt bijgesteld na 4 uur een herhaalde bepaling dient plaats te vinden.

Voorafgaand aan het toedienen van heparine dienen de partiële tromboplastinetijd en trombinetijd te worden bepaald. Hun waarden dienen binnen het normale bereik te zijn.

Teneinde het optreden van een heparine-geïnduceerde trombocytopenie type II zo vroeg mogelijk vast te stellen, dienen voorafgaand aan het begin van de behandeling en op dag 5, 7 en 9 trombocytentellingen te worden gedaan. Bij patiënten die recentelijk met heparine zijn behandeld, dient het aantal trombocyten bovendien 12-24 uur na aanvang van de behandeling te worden bepaald.

Heparine kan de protrombinetijd beïnvloeden; dit dient in aanmerking te worden genomen bij de bepaling van de dosering van cumarinederivaten.

Heparine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met overgevoeligheid voor laagmoleculairgewichtheparine.

Speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie

Als heparine wordt toegediend aan patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie, is nauwlettende controle essentieel, inclusief controles van de stollingsstatus. Dit geldt ook voor het gebruik van heparine voor de profylaxe van trombo-embolie (behandeling met een relatief lage dosering).

Zwangerschap

Wanneer heparinetherapie tijdens de zwangerschap nodig is, wordt heparine zonder conserveermiddel aanbevolen als dat beschikbaar is. Er zijn geen bekende bijwerkingen opgetreden bij foetale blootstelling aan het conserveermiddel benzylalcohol via de moeder na toediening van het geneesmiddel. Omdat benzylalcohol echter de placentabarière kan passeren, wordt tijdens de zwangerschap bij voorkeur geen heparine met benzylalcohol toegediend.

De toediening van therapeutische heparinedoses dient ten minste 24 uur vóór een keizersnede of het opwekken van de weeën gestaakt te worden.

Pediatrische patiënten

Benzylalcohol kan toxische en anafylactische reacties bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud veroorzaken. Zie rubriek 4.8.

Als heparine wordt toegediend aan zuigelingen of kinderen is nauwlettende controle essentieel, inclusief controles van de stollingsstatus. Dit geldt ook voor het gebruik van heparine voor de profylaxe van trombo-embolie (behandeling met een relatief lage dosering).

Heparineresistentie

Bij sommige patiënten zijn ongewoon hoge doses heparine nodig om de streefwaarde voor de APTT-ratio te bereiken (heparineresistentie). In sommige gevallen kan dit toe te schrijven zijn aan een afwijkende gevoeligheid van de APTT-test. Daarom mogen hogere doses heparine alleen op basis van additionele bepalingen van de anti-Xa-spiegel (streefwaarde tussen de 0,35-0,7 IE/ml) aan patiënten met heparineresistentie worden toegediend.

Bijzonderen waarschuwingen/voorzorgen wat betreft hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 12,5 mg benzylalcohol per ml.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Verhoogd risico door accumulatie in jonge kinderen.

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).

Zie rubriek 4.3, 4.4 'Zwangerschap' en 'Pediatrie patiënten', 4.6 en 4.8.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere geneesmiddelen

Versterking van het heparine-effect

Klinisch significante versterking van het heparine-effect met mogelijk een verhoogde bloedingsneiging kan teweeg worden gebracht door:

- trombocytenuitstroomremmers zoals bij hoog gedoseerd acetylsalicylzuur, bij ticlopidine, clopidogrel, dipyridamol en glycoproteïne-IIb/IIIa-receptorblokkers
- fibrinolytica,
- andere anticoagulantia (bijv. cumarinderivaten, fondaparinux, dabigatran, andere heparinen of heparineachtige stoffen)
- sommige niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. ketorolac, intraveneus diclofenac)
- hoog gedoseerd penicilline
- cytostatische geneesmiddelen, behalve doxorubicine
- dextranen

Verzwakking van het heparine-effect

Het heparine-effect kan worden verzwakt door

- *doxorubicine*
- *nitraten*: met gelijktijdige intraveneuze glyceryltrinitraatinfusie is een verlaagde heparineactiviteit gemeld.

Invloed van heparine op het effect van andere geneesmiddelen:

Geneesmiddelen die leiden tot een toename van de serumspiegel van kalium (bijv. aliskiren, ACE-remmers), dienen alleen onder nauwkeurige controle samen met heparine te worden toegediend. Zie ook rubriek 4.4.

Nicotinemisbruik

Nicotine kan de klaring van heparine verhogen en het antistollingseffect van heparine gedeeltelijk tegenwerken. Zie ook rubriek 4.2.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt erop dat heparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Heparine passeert de placentabarrière niet.

Tijdens de zwangerschap kunnen complicaties als gevolg van onderliggende ziekte en/of de behandeling niet worden uitgesloten.

Dit geneesmiddel bevat benzylalcohol die de placentabarière kan passeren. Vanwege de potentiële schade van benzylalcohol voor de foetus (zie rubriek 4.3 en 4.4) dient het voordeel van heparine voor de moeder tegen het potentiële risico voor de foetus te worden afgewogen.

Langdurige toediening van heparine kan bij zwangere vrouwen het risico van osteoporose verhogen (zie ook rubriek 4.4).

Voor het gebruik van heparine bij epidurale anesthesie tijdens de bevalling, zie rubriek 4.4.

Voor abortus imminens, zie ook rubriek 4.3.

Borstvoeding

Het conserveermiddel benzylalcohol dat in Heparine Natrium B. Braun aanwezig is, wordt echter waarschijnlijk in de moedermelk uitgescheiden en kan door een zuigeling geabsorbeerd worden. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer Heparine Natrium B. Braun aan een borstvoeding gevende moeder wordt toegediend. Als deze beschikbaar is, dient heparinenatrium oplossing voor injectie/infusie zonder conserveermiddel te worden geprefereerd. Langdurige toediening van heparine kan bij borstvoeding gevende vrouwen het risico van osteoporose verhogen (zie ook rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Bij patiënten met het APLA-syndroom wordt vóór de baring profylaxe met heparine aanbevolen. Er is geen informatie beschikbaar over bijwerkingen van heparine met betrekking tot de vruchtbaarheid. Volgens de beschikbare literatuur wordt heparine in het algemeen juist eerder als gunstig dan als ongunstig beschouwd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerking is bloedingen die overal in het lichaam kunnen voorkomen.

Daarnaast kunnen lokale reacties op de toedieningsplaats optreden.

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie type II treedt zelden op (<1/1 000) maar deze bijwerking kan ernstig worden. Er wordt aangenomen dat het een overgevoeligheidsreactie is die via specifieke antilichamen tot stand komt. Zie voor details hieronder.

Andere bijwerkingen zijn mogelijke lokale of systemische allergische reacties.

Lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden naargelang hun frequentie als volgt opgegeven:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)
Niet bekend	Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Alle bijwerkingen die uitsluitend zijn verkregen uit ervaring met het geneesmiddel nadat het op de markt was gebracht (spontane meldingen en literatuur), zijn gebaseerd op een patiëntenpopulatie die grotendeels onbekend is. Daarom kunnen hiervoor geen exacte frequenties worden opgegeven en wordt hieraan de frequentie 'niet bekend' toegewezen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak:

Heparine-geïnduceerde trombocytopenie type I

Aan het begin van de heparinebehandeling milde heparine-geïnduceerde trombocytopenie type I (trombocytenaantal 100.000-150.000 per microliter), zonder trombose. De trombocytopenie treedt gewoonlijk binnen de eerste 5 dagen van de behandeling op en is vermoedelijk toe te schrijven aan een direct effect op de trombocyten.

Niet bekend:

Eosinofilie.

ZenuwstelselaandoeningenNiet bekend:

Blijvende of tijdelijke paralyse door subarachnoïdale of epidurale hematomen na neuraxiale anesthesie.

Huid- en onderhuidaandoeningenSoms:

Voorbijgaande alopecia na langdurige toediening, huidnecrosen

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningenNiet bekend:

Osteoporose (na langdurige toediening van heparine) (zie ook rubriek 4.4 en 4.6)

Endocriene aandoeningenZelden:

Hypoadosteronisme, met als gevolg hyperkaliëmie en metabole acidose, met name bij patiënten met verminderde nierfunctie en diabetes mellitus. Zie ook rubriek 4.4.

BloedvataandoeningenZeer vaak:

Hemorragie; zie ook rubriek 4.4 en 4.9.

Afhankelijk van de dosering een verhoogde frequentie van bloedingen die overal in het lichaam kunnen optreden.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissenVaak:

Lokale weefselreacties op de injectieplaats, zoals verharding, rood worden, verkleuring en kleine hematomen.

ImmuunsysteemaandoeningenSoms:

Alle typen allergische reacties die zich in alle maten van ernst en op verschillende wijzen kunnen voordoen.

Zelden:

- Toxische of allergische reacties op benzylalcohol
- Ernstige heparine-geïnduceerde, antilichaamgemedieerde trombocytopenie (heparine-geïnduceerde trombocytopenie type II, zie details hieronder)

Zeer zelden:

- Anafylactische shock, met name bij gesensibiliseerde patiënten die al eerder heparine toegediend hebben gekregen
- Optreden van trombocytopenie type II met een vertraging van enkele weken na het einde van de heparinetoediening

Niet bekend:

- Overgevoeligheidsreactie type IV (bijv. erythemateuze papels en plaques op de injectieplaats) die kan optreden met een latentie van ten hoogste enkele maanden.

Lever- en galaandoeningenZeer vaak:

Verhoogde leverenzymen (toename van de serumconcentraties van transaminasen (ASAT, ALAT), gamma-glutamyltranspeptidase, lactaatdehydrogenase en lipase, mogelijk met verhoging van de vrije vetzuren als gevolg). Deze reacties zijn echter reversibel.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningenZeer zelden:

Priapisme.

Informatie over bijzondere bijwerkingenHeparine-geïnduceerde trombocytopenie type II

Ernstige heparine-geïnduceerde, antilichaamgemedeerde trombocytopenie (trombocytopenie type II, HIT II) wordt gekenmerkt door trombocytenaantallen die duidelijk lager zijn dan 100 000 per microliter of door een snelle afname tot minder dan 50% van de aanvangswaarde en gepaard gaan met arteriële of veneuze trombose of embolie, consumptiecoagulopathie, huidnecrosen op de plaats van injectie. Het antistollingseffect van heparine kan verminderd zijn.

Bij patiënten zonder vooraf bestaande overgevoeligheid voor heparine begint de afname van het aantal trombocyten gewoonlijk tussen 5 en 14 dagen na de start van de heparinetherapie. Bij patiënten met een bestaande antilichamen tegen heparine kan een dergelijke afname al na een paar uur beginnen. Hoe groter de mate van trauma en dus het vrijkomen van PF4, des te groter de kans dat zich bij de patiënten vervolgens HIT-antilichamen ontwikkelen en klinische HIT optreedt.

Zodra trombocytopenie type II optreedt, moet de heparinetoediening onmiddellijk worden gestaakt. Spoedeisende behandeling hangt af van de aard en ernst van de symptomen. Het is absoluut gecontra-indiceerd om de patiënt opnieuw met parenterale heparine te gaan behandelen.

Patiënten die extracorporale circulatie ondergaan

In principe zouden dezelfde bijwerkingen kunnen optreden als die die bij andere patiënten optreden. Bij hemodialysepatiënten is er mogelijk een verhoogd risico dat zich anafylactische of anafylactoïde reacties ontwikkelen.

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*

Bloedingen, in de meeste gevallen van de huid, slijmvliezen, wonden, in het maag-darmkanaal, urinewegstelsel en genitaal stelsel. Complicaties door bloedingen kunnen ook organen betreffen, bijv. de hersenen en longen. Daling van de bloeddruk, afname van de hematocriet of andere symptomen kunnen wijzen op een verborgen bloeding.

Behandeling

Milde of matige, niet-levensbedreigende bloeding

Toediening van heparine dient te worden gestaakt.

Ernstige, levensbedreigende bloeding

Na uitsluiting van andere oorzaken zoals een tekort aan stollingsfactoren of verbruikscagulopathie: toediening van protamine om het heparine-effect teniet te doen.

Protamine dient met grote voorzichtigheid te worden toegediend en uitsluitend voor levensbedreigende hemorragie, omdat volledige neutralisatie van heparine met een verhoogd risico op trombose gepaard gaat.

De serumhalfwaardetijd en de toedieningsweg van heparine dienen in aanmerking te worden genomen.

Protamine verdwijnt sneller uit het bloed dan heparine. De neutraliserende werking dient gecontroleerd te worden door bepalingen van de APTT.

Heparine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antithrombotica – heparinegroep, ATC-code: B01AB01

Werkingsmechanisme, therapeutisch effect

Heparine is een sterk gesulfateerd glycosamineglycaan dat bestaat uit twee zich herhalende op variabele wijze gesulfateerde disaccharides, D-glucosamino-L-iduronzuur en D-glycosamino-D-glucuronzuur. Doordat heparine een sterk negatieve lading heeft, vormt het complexen met bepaalde eiwitten, waardoor er een verandering in de biologische activiteit van die eiwitten optreedt. In het bijzonder wordt de activiteit van antitrombine III (AT) met een factor van ongeveer 1.000 versterkt wanneer dit een complex vormt met heparine. De bindingsplaats voor antitrombine op heparine is een specifieke sequentie van vijf sacchariden waarin een glucosamine-3-O-sulfaat is opgenomen.

Geactiveerde antitrombine remt diverse serineproteasen, waaronder de stollingsfactoren XIIa, XIa, Xa, VIIa, en IIa. Factor VIIa is slechts matig gevoelig. IIa (trombine) en Xa zijn daarentegen zeer gevoelig voor de werking van het complex van AT en heparine. Een lage dosering van heparine versnelt voornamelijk de inactivering van factor Xa. Dit verklaart de werkzaamheid van laag gedoseerde heparine bij de profylaxe van trombo-embolie. Het antistollingseffect van heparine hangt af van de concentratie van antitrombine en fibrinogeen. Een hoge dosering van heparine inactieveert in overmaat gevormd trombine en voorkomt zodoende de vorming van fibrine uit fibrinogeen. Heparine heeft ook invloed op de trombocyt functie.

Bepaalde in trombocyten aanwezige stoffen (plaatjesfactor 4) neutraliseren heparine.

Effect op botvorming:

Het is aangetoond dat heparine onafhankelijk van de antistollingswerking osteoblastvorming tegengaat en osteoclasten activeert.

Pediatrische patiënten

De fysiologische plasmaconcentratie van antitrombine is laag bij de geboorte (ongeveer 0,5 IE/ml) en stijgt pas na drie maanden tot waarden van volwassenen. Naast de noodzaak van een hogere dosering bij kinderen kan een fysiologisch lage plasmaconcentratie van antitrombine tijdens de eerste levensmaanden de effectiviteit van ongefractioneerd heparine beperken, net als ziekte toestanden die de plasma-concentratie van AT verder verlagen (d.w.z. nefrotisch syndroom, levercirrose, behandeling

met L-asparaginase bij acute lymfoblastische leukemie) en verhoogde plasmaconcentraties van acutefase-eiwitten die heparine binden.

In vergelijking met volwassen vindt de vorming van trombine in het plasma bij neonaten zowel minder snel als in mindere mate plaats en is ze vergelijkbaar met de vorming in het plasma van volwassenen die therapeutische doseringen van heparine krijgen toegediend. Na de zuigelingenperiode neemt de mate waarin trombine in het plasma kan worden gevormd toe maar blijft gedurende de hele kindertijd ongeveer 25% lager dan bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vanwege de hoge relatieve moleculaire massa en zijn negatieve oppervlaktespanning wordt heparine niet geabsorbeerd in de darmen, maar opname door inhalatie is mogelijk.

Biologische beschikbaarheid

Wanneer toegediend via intraveneuze injectie begint het effect van heparine onmiddellijk. Nadat heparine subcutaan is toegediend, volgt het een niet-lineaire kinetiek, omdat er bij de klaring sprake is van een combinatie van eersteordekinetiek en verzadigingskinetiek. Hierdoor is bij lage concentraties de ongebonden fractie van heparine en daarmee ook de antistollingsactiviteit van heparine lager. Daarnaast wordt bij binding van heparine aan Von Willebrand-factor de trombocytenfunctie geremd. Daarom blijft de biologische activiteit van subcutaan toegediende heparine onvoorspelbaar. De biologische beschikbaarheid ten aanzien van de anti-factor-Xa-activiteit neemt toe met de toegediende dosis en varieert meestal van ongeveer 30% bij lage doses tot 100% bij hoge doses. Daardoor wordt na subcutane injectie het begin van het heparine-effect na toediening ongeveer 0,5-1 uur vertraagd.

Als een direct antistollingseffect vereist is, dient de subcutaan toegediende aanvangsdosis gepaard te gaan met een intraveneuze bolusinjectie.

Distributie

Heparine wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten (LDL, globulinen, met name AT en fibrinogeen). Daarom is het distributievolume in het algemeen beperkt tot het plasmavolume. Dit geldt ook voor volwassenen die dialyse ondergaan; daarbij zou het distributievolume ongeveer 0,07 l/kg zijn.

Biotransformatie en eliminatie

Na parenterale toediening wordt heparine in eerste instantie uit het bloed verwijderd via een stap met verzadigingskinetiek, waarbij het zich bindt aan het reticulo-endotheliale systeem (bijv. receptoren van endotheelcellen, macrofagen) en in de cellen daarvan wordt opgenomen en gedepolymeriseerd. Vervolgens wordt het in de lever afgebroken door heparinasen en in de urine met name in de vorm van gedepolymeriseerd geïnactiveerd heparine uitgescheiden. Heparine wordt via zowel glomerulusfiltratie als tubulaire secretie uitgescheiden.

De interindividuele halfwaardetijd zou ongeveer 2 uur bedragen. Deze hangt af van de feitelijke toegediende dosis, van de lever- en nierfunctie en aanwezige ziekten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij dieronderzoek zijn alleen effecten waargenomen die al voor mensen zijn beschreven in rubriek 4.8, zoals osteoporose en bloeden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol (antimicrobieel preservatief), 12,5 mg/ml
Zoutzuur (voor pH-bijstelling)
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-bijstelling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Heparine vormt zouten met alkalische stoffen in geneesmiddelen (tricyclische antidepressiva, antihistaminica, of kinine), wat leidt tot wederzijdse verzwakking van hun effecten.
Heparine is onverenigbaar met veel injecteerbare preparaten, bijv. sommige antibiotica, opioïde analgetica en antihistaminica.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

3 jaar

Na eerste opening van de injectieflacon

De chemische en fysische “in-use”-stabiliteit werd aangetoond gedurende 14 dagen bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch standpunt kan het product na eerste opening ten hoogste 14 dagen worden bewaard bij kamertemperatuur.

Andere “in-use” bewaartijden en – condities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
Een injectieflacon kan na het eerste gebruik ten hoogste 14 dagen worden bewaard, op voorwaarde dat de oplossing er onder strikt aseptische condities uit is opgetrokken. De datum van eerste opening moet op het etiket worden genoteerd.

Na verdunning volgens instructies

Het is aangetoond dat verdunningen met de in rubriek 6.6 vermelde oplossingen gedurende 48 uur chemisch en fysisch stabiel zijn bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen verdunningen direct te worden gebruikt, tenzij het openen/reconstrueren/verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden. Als ze niet direct worden gebruikt, vallen bewaartijden en -condities van de verdunning voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons (type II Ph. Eur.) afgesloten met een rubber stop

Inhoud: 5 ml

Verpakkingsgrootten: 10 x 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Niet toedienen als de oplossing tekenen van achteruitgang vertoont d.w.z. troebelheid, neerslag of verkleuring, of als de injectieflacon beschadigd is.

Voor intraveneuze infusie kan Heparine Natrium B. Braun met de volgende oplossingen voor infusie worden verdund:

- Natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor infusie
- Glucose 50 mg/ml of 100 mg/ml oplossing voor infusie
- Natriumchloride 4,5 mg/ml en glucose 25 mg/ml
- Ringer's oplossing voor infusie

Verdundingen met deze oplossingen zijn bij kamertemperatuur gedurende 48 uur stabiel.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

Tel. : +49 5661 71 0

Fax : +49 5661 71 4567

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

BE134312

Afleveringswijze

Op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/05/1986

Datum van hernieuwing van de vergunning: 30/05/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024

Datum van goedkeuring: 07/2024