



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon van 5 ml bevat 25.000 I.E. heparine natrium

Hulpstoffen met bekend effect: benzylalcohol (10 mg/ml), methylparahydroxybenzoesaat (1 mg/ml), propylparahydroxybenzoesaat (0,2 mg/ml) en natrium (6,5 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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, bijvoorbeeld 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: begin dosis 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: 2.500 I.E. per 10 kg lichaamsgewicht elke 12 uur, eventueel voorafgegaan door een intraveneuze oplaaddosis van 5.000 I.E..

Bij extra-corporale circulatie:

bij dialyse: begin dosis 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).



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actuele of doorgemaakte immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II; zie rubriek 4.4).
- Actieve ernstige hemorragie, gedefinieerd als hemorragie, die voldoet aan één van de volgende criteria:
 - a) fatale bloeding,
 - b) treedt op in een kritieke locatie of orgaan (bijvoorbeeld intracraniaal, intraspinaal, intra-oculair, retroperitoneaal, in niet-geopereerd gewricht of pericardiaal, intra-uterien of intramusculair met compartiment syndroom),
 - c) klinische bloeding leidend tot een daling in hemoglobinewaarden van 20 g/l (1,24 mmol/l) of meer,
 - d) klinische bloeding leidend tot transfusie van 2 of meer eenheden met volbloed of rode bloedcellen,
 - e) bloeding in operatiegebied leidend tot heroperatie, een ongebruikelijke medische interventie of procedure ter verlichting (bijvoorbeeld drainage of punctie van een hematoom in operatiegebied, overplaatsing naar IC of spoedeisende-hulpafdeling).
- Predisponerende condities voor een ernstige hemorragie, zoals (maar niet beperkt tot) ongecontroleerde ernstige hypertensie, ernstige leverinsufficiëntie, intracraniale bloedingen of verwondingen, operaties aan het centrale zenuwstelsel, ogen of oren, retinopathie veroorzaakt door hypertensie of diabetes en abortus imminens bij vrouwen.
- Septische endocarditis.
- Behandeldoseringen van Heparine LEO zijn gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxisblokkade krijgen (zie rubriek 4.4).
- Heparin LEO bevat 10 mg/ml van het conserveermiddel benzylalcohol. Dit product niet gebruiken bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen vanwege het risico van dodelijke toxische reacties ('gaspingsyndroom').

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemorragie

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

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen, die de bloedplaatjesfunctie of het coagulatiesysteem beïnvloeden, dient vermeden te worden of nauwkeurig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

Heparine verlengt de protrombinetijd. Hiermee moet rekening worden gehouden indien heparine wordt gecombineerd met andere anticoagulantia (zoals bijvoorbeeld 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 bijvoorbeeld de cefaline-kalolientijd of de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT).

Neuraxisblokkade

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 katheter voor anesthesie en bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), bloedplaatjesinhibitoren of anticoagulantia, en door een traumatische of herhaalde punctie.



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

Bij de beslissing over de periode tussen de laatste toediening van heparine in profylactische doseringen (<15.000 IU/dag) en de plaatsing of verwijdering van een peridurale of spinale katheter, moet rekening gehouden worden met de producteigenschappen en het profiel van de patiënt. Plaatsing of verwijdering van een peridurale of spinale katheter mag niet gebeuren alvorens 4 tot 6 uur zijn verstreken na de laatste intraveneuze heparine toediening en de volgende dosis mag niet plaatsvinden binnen minstens 1 uur na de procedure. Voor behandeldoseringen (>15.000 IU/dag) mag plaatsing of verwijdering van een peridurale of spinale katheter niet gebeuren alvorens 4 tot 6 uur zijn verstreken na de laatste intraveneuze heparine toediening of 8 tot 12 uur na de laatste subcutane heparine toediening. De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) en/of anti-Xa activiteit moet genormaliseerd zijn voor aanvang van de procedure. Hertoediening moet uitgesteld worden totdat de chirurgische procedure is voltooid of tot minstens 1 uur na de procedure.

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.

Intramusculaire injectie

Heparine mag niet intramusculair toegediend worden vanwege het risico op een hematoom. Gelijktijdige intramusculaire injecties dienen vermeden te worden vanwege het risico op een hematoom.

Heparin-geïnduceerde trombocytopenie

Vanwege het risico op immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) dient het aantal trombocyten bepaald te worden voor de start van de behandeling met Heparine en vervolgens elke 2-3 dagen (te beginnen op dag 4) tot dag 14 (of totdat het gebruik van Heparine is gestopt). Behandeling met Heparine dient te worden gestaakt bij patiënten die immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) ontwikkelen (zie rubriek 4.3 en 4.8). Bij patiënten met een klinisch significante trombocytopenie die Heparine toegediend krijgen, dient een *in vitro* aggregatietest in aanwezigheid van Heparine te worden uitgevoerd voordat een behandeling wordt ingesteld. Een positieve test is een contra-indicatie voor Heparine (zie rubriek 4.3). De trombocytenwaarden normaliseren gewoonlijk binnen 2 tot 4 weken na staken van de behandeling.

Laag moleculair gewicht heparinen dienen niet gebruikt te worden als alternatieve therapie bij optreden van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II).

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de secretie van aldosteron door de bijnier onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8). Risicofactoren zijn diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, voorafbestaande metabole acidose, een verhoogd plasmakaliumgehalte voorafgaand aan de behandeling, gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen en langdurig gebruik van heparine (zie rubriek 4.5).

Bij risicopatiënten moet men het kaliumgehalte meten voordat de behandeling met Heparine LEO start en daarna moet het kaliumgehalte regelmatig gecontroleerd worden. Heparine-gerelateerde hyperkaliëmie is meestal reversibel na staken van de behandeling, maar het kan nodig zijn om andere benaderingen in overweging te nemen als de behandeling met heparine levensreddend is (bijvoorbeeld verlagen van de kaliuminname, staken van andere geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden).

Waarschuwingen voor hulpstoffen

Heparin LEO bevat benzylalcohol, methyl- en propylparahydrobenzoesaat en natrium als hulpstoffen.



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

Methyl- en propylparahydroxybenzoeaat kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen bronchospasme.

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 4.3). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Vanwege het risico op accumulatie van benzylalcohol mag dit geneesmiddel niet gebruikt worden voor langer dan één week bij kinderen jonger dan 3 jaar.

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

Heparine LEO bevat 6,5 mg natrium/ml wat minder is dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is voor doseringen tot 3,5 ml (overeenkomend met 17.500 IE heparine natrium).

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 anti-coagulerende effect van heparine kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het coagulatiesysteem, zoals middelen die de bloedplaatjesfunctie remmen (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, andere niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAIDs) en selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs)), trombolitica, vitamine K antagonisten, geactiveerd proteïne C en directe trombineremmers. Deze combinaties moeten worden vermeden of zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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

Een grote hoeveelheid gegevens over zwanger vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt er op dat heparine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Heparine passeert de placenta niet en kan tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien dit klinisch noodzakelijk is.

Epidurale anesthesie

Voorzichtigheid is geboden tijdens de bevalling en epidurale anesthesie in verband met het risico op spinale hematomen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Vanwege het risico op spinale hematomen zijn behandeldoseringen van heparine gecontra-indiceerd bij patiënten die neuraxiale anesthesie krijgen (zie rubriek 4.3). Daarom moet epidurale anesthesie bij zwangere vrouwen altijd worden uitgesteld tot ten minste 4 tot 6 uur na intraveneuze toediening van de laatste behandeldosering heparine en 8 tot 12 uur na subcutane toediening van de laatste behandeldosering heparine. Echter, profylactische doseringen mogen gebruikt worden als er ten minste een periode van 4 tot 6 uur tijd wordt genomen tussen de laatste toediening van heparine en de plaatsing van de naald of katheter (zie rubriek 4.4).



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

Heparine LEO bevat benzylalcohol, dit kan accumulatie en toxiciteit (metabole acidose) veroorzaken. Dit bewaarmiddel kan de placenta passeren.

Borstvoeding

Heparine wordt niet uitgescheiden in de moedermelk en kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Heparine LEO bevat benzylalcohol, dit kan accumulatie en toxiciteit (metabole acidose) veroorzaken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijk effecten 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

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

De meeste gemelde bijwerkingen zijn hemorragie en erytheem.

Hemorragie kan elk orgaan betreffen en kan van verschillende ernst zijn. Complicaties treden vooral op bij hoge doseringen. Hoewel ernstige hemorragie niet vaak voorkomt, is overlijden of permanente invaliditeit in een aantal gevallen gemeld.

Immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) is een soms voorkomende, maar bekende bijwerking bij heparine behandeling. Immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) manifesteert zich meestal binnen 5 tot 14 dagen na ontvangst van de eerste dosis. Verder is een 'rapid-onset' vorm beschreven bij patiënten die eerder aan heparine zijn blootgesteld. Immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) kan samenhangen met arteriële en veneuze trombose. Heparine dient gestaakt te worden in alle gevallen van immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

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

De bijwerkingen worden naar orgaansysteem volgens MedDRA gerangschikt. Per orgaansysteem worden de bijwerkingen naar aflopende frequentie gerangschikt. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van 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: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Trombocytopenie, waaronder niet-immuun-gemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type I)



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

Immuunsysteem aandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Anafylactische reactie Heparine-geïnduceerde trombocytopenie (type II) Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Hyperkaliëmie
Bloedvataandoeningen	
Vaak: ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Hemorragie Hematoom
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak: ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Erytheem
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Huidnecrose Rash* Urticaria Pruritus Alopecia *Verschillende soorten rash, zoals erythemateus, gegeneraliseerd, maculeus, maculopapulair, papulair en jeukend zijn gemeld
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Osteoporose (bij langdurige behandeling)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Reacties op de injectieplaats
Onderzoeken	
Vaak: ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Transaminasen verhoogd
Soms: ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Geactiveerde partiële tromboplastine tijd (APTT) verlengd buiten therapeutische range

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 het nationale meldsysteem in Nederland: Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hemorragie is de belangrijkste complicatie bij een overdosering. Indien de bloeding niet ernstig is, volstaat het de behandeling stop te zetten, aangezien heparine snel geëlimineerd wordt.



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

Bij ernstige bloedingen kan het nodig zijn om het antidotum protaminesulfaat toe te dienen. De patiënt dient goed gecontroleerd te worden.

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 tromboseprofylactische 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

Benzylalcohol, methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur (voor pH aanpassing), 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.



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

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 I.E. per ml infusievloeistof): NaCl 0,9%, glucose 5%.

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 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

Doos met 5 of 50 injectieflacons van kleurloos glas à 5 ml met een gecoat broombutylrubber stop en een aluminium afdichting.

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.
Delflandlaan 1
1062EA Amsterdam
Tel: (020) 510 41 41
Fax: (020) 510 41 42

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

RVG 01372

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

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

Datum van laatste verlenging: 11 april 2015



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Heparin LEO 5.000 IU/ml, oplossing voor injectie

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 22 november 2024