

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® (Durchstechflaschen)
Injektionslösung

25.000 I.E./5 ml Heparin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche zu 5 ml Injektionslösung enthält 25.000 I.E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarm-Mukosa).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Benzylalkohol pro Durchstechflasche (entsprechend 50 mg pro 5 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen
- im Rahmen der Behandlung von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Herzinfarktes sowie der instabilen Angina pectoris)
- zur Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf (z. B. Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Heparin-Natrium muss individuell dosiert werden.

Die Dosierung ist abhängig von den Gerinnungswerten (siehe Abschnitt 4.4), Art und Verlauf der Erkrankung, Ansprechen des Patienten, Nebenwirkungen, Gewicht und Alter des Patienten. Zu berücksichtigen ist die unterschiedliche Heparin-Empfindlichkeit und eine mögliche Änderung der Heparin-Toleranz im Therapieverlauf.

Thromboembolieprophylaxe („low-dose“-Behandlung)

Zur Thromboembolieprophylaxe empfiehlt sich die subkutane Injektion. Hierfür stehen auch Fertigspritzen mit entsprechender Dosierung zur Verfügung.

Allgemeine Dosierungsempfehlung für die Thromboembolieprophylaxe:

- *Prä- und postoperative Thromboembolieprophylaxe*
Präoperativ 5.000-7.500 I.E. subkutan ca. 2 h vor der Operation. Postoperativ in Abhängigkeit vom Thromboserisiko in der Regel 5.000 I.E. subkutan alle 8-12 h oder 7.500 I.E. subkutan alle 12 h bis zur Mobilisierung des Patienten oder bis zur ausreichenden Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten. Laborkontrollen (Gerinnungswerte) zur Dosisanpassung können in Einzelfällen erforderlich sein.
- *Prophylaxe in der nicht-operativen Medizin*
(z. B. bei längerer Bettlägerigkeit, erhöhter Thromboseneigung des Patienten, Erkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko).
In Abhängigkeit vom Thromboserisiko in der Regel 5.000 I.E. subkutan alle 8-12 h oder 7.500 I.E. subkutan alle 12 h.
Die Dosierung muss dem Thromboserisiko und dem Aktivitätsgrad des Gerinnungssystems angepasst werden und lässt sich durch Gerinnungskontrollen festlegen.

Im Rahmen der Therapie von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen

Bei bestehenden Gerinnseln in Blutgefäßen empfiehlt sich die kontinuierliche intravenöse Verabreichung.

Dosierung bei Erwachsenen

Im Allgemeinen einleitend 5.000 I.E. Heparin-Natrium als Bolus intravenös, gefolgt von einer fortlaufenden Infusion mit 1.000 I.E. Heparin-Natrium pro Stunde mittels Perfusor.

Dosierung bei Kindern

Initial 50 I.E./kg Körpergewicht, anschließend 20 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde.

Ist eine intravenöse Dauerinfusion nicht möglich, kann alternativ auf eine subkutane Therapie (verteilt auf 2-3 Einzeldosen) unter engmaschiger Therapiekontrolle ausgewichen werden (z. B. 10.000-12.500 I.E. Heparin-Natrium alle 12 h).

Eine engmaschige Therapiekontrolle unter Bestimmung der Gerinnungswerte ist in jedem Fall unbedingt erforderlich. Therapieüberwachung und Dosisanpassung erfolgen im Allgemeinen anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), die um das 1,5- bis 2,5fache der Norm erhöht sein soll. Empfohlen werden Kontrollen der aPTT bei kontinuierlicher intravenöser Heparin-Gabe 1-2 h, 6 h, 12 h und 24 h nach Therapiebeginn und bei subkutaner Applikation 6 h nach Verabreichung der 2. Dosis.

– *Behandlung von venösen Thromboembolien*

Einleitend sollten 5.000 I.E. Heparin-Natrium intravenös als Bolus appliziert werden, gefolgt von einer intravenösen Infusion von in der Regel 1.000 I.E. Heparin-Natrium pro Stunde. Die Dosierung sollte entsprechend der aPTT-Werte adjustiert werden, wobei eine Verlängerung der aPTT auf das 1,5- bis 2,5fache des Ausgangswertes erreicht werden sollte (möglichst innerhalb der ersten 24 h).

Die Behandlung sollte über mindestens 4 Tage erfolgen bzw. sollte so lange fortgesetzt werden bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist.

– *Im Rahmen der Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Non-Q-Wave-Myokardinfarkts*

Im Allgemeinen 5.000 I.E. Heparin-Natrium intravenös als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 1.000 I.E. pro Stunde. Die Dosis richtet sich nach der aPTT, die auf das 1,5- bis 2,5fache des Normalwertes verlängert sein sollte. Heparin-Natrium sollte über mindestens 48 h gegeben werden.

– *Als Begleittherapie bei Thrombolysen mit fibrinspezifischen Thrombolytika (z. B. r-tPA) zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts*

Initial 5.000 I.E. Heparin-Natrium intravenös als Bolus, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 1.000 I.E. pro Stunde. Die Infusion sollte gemäß den aPTT-Werten auf eine Verlängerung des Ausgangswertes um das 1,5- bis 2,5fache eingestellt werden. Heparin-Natrium sollte über 48 h gegeben werden.

Bei Thrombolysen mit nicht fibrinspezifischen Thrombolytika (z. B. Streptokinase) können auch subkutan 12.500 I.E. Heparin-Natrium alle 12 h gegeben werden, beginnend 4 h nach Thrombolysen.

Die genaue Dosierung der Heparin-Begleittherapie richtet sich nach der Art des Thrombolytikums und ist entsprechend den Angaben zu den einzelnen Thrombolytika vorzunehmen.

Auf eine genaue Kontrolle des Gerinnungsstatus ist in jedem Fall zu achten!

Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf

Hämodialyse

Individuelle Dosierung je nach Ausfall der Gerinnungsbestimmungen und dem Maschinentyp.

Herz-Lungen-Maschine

Die Dosierung ist abhängig vom Typ der Herz-Lungen-Maschine und der Dauer der Operation und ist individuell zu handhaben.

Art der Anwendung

Zur subkutanen und intravenösen Injektion oder zur intravenösen Infusion nach Verdünnen.

Verabreichung der subkutanen Injektion

Der Einstich soll mit einer feinen Injektionsnadel senkrecht zur Körperachse in eine abgehobene Bauchfalte oder an der Vorderseite des Oberschenkels erfolgen, die Injektion ist streng subkutan vorzunehmen. Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen ist vor der Injektion zu entfernen, da ein Einbringen von Heparin-Natrium in den Stichkanal zu einem oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reizung führen kann. Siehe auch Abschnitt 6.6.

Hinweise:

Zur Verminderung von Lymphabflussstörungen sollte Heparin-Natrium bei Patienten mit operativer Ausräumung von Lymphknoten im Abdominalbereich/Urogenitalbereich am Oberarm appliziert werden.

Da Heparin durch Plättchenbestandteile (PF4) gebunden und dadurch die Wirkung neutralisiert wird, sollte das für die Gerinnungsuntersuchung entnommene und mit Citrat versetzte Blut möglichst bald nach der Abnahme zur Trennung von Blutzellen und Blutplasma zentrifugiert und dekantiert werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Regelmäßige Kontrollen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) sowie der Thrombozytenwerte sind bei der Heparin-Therapie erforderlich.

Infusion

Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® erweist sich über 24 Stunden stabil mit folgenden Infusionslösungen: Kochsalzlösung 0,9 %, Glukose 5/10 %, Ringerlösung, Ringerlactatlösung.

Inkompatibilitäten

Wegen der Gefahr physikalisch-chemischer Inkompatibilitäten darf Heparin nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze aufgezogen oder in einer Infusion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute oder aus der Anamnese bekannte allergisch bedingte Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin
- Erkrankungen, die mit einer hämorrhagischen Diathese einhergehen, z. B. Thrombozytopenien, Koagulopathien, schwere Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z. B. Ulcera im Magen- und/oder Darmbereich, Hypertonie (> 105 mmHg diastolisch), Hirnblutung, Traumata oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem, Augenoperationen, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Hirnarterienaneurysma, infektiöse Endokarditis
- Abortus imminens
- Spinalanästhesie, Periduralanästhesie, Lumbalpunktion
- Organläsionen, die mit Blutungsneigung einhergehen

Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Heparin-Natrium-ratiopharm® sollte nicht angewendet werden bei:

- Verdacht auf Malignom mit Blutungsneigung
- Nieren- und Harnleitersteinen
- chronischem Alkoholismus

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- während der Schwangerschaft, insbesondere bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 4.6)
- bei älteren Patienten, insbesondere bei Frauen
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Fibrinolytika oder oralen Antikoagulanzen, mit Thrombozytenaggregationshemmern (wie z. B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel) und/oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. Die Serum-Kaliumspiegel sollten bei entsprechenden Risikopatienten (z. B. aufgrund von Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Einnahme von Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen) kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Heparin-Natrium sind i.m. Injektionen wegen der Gefahr von Hämatomen zu vermeiden.

Treten unter Heparin-Gabe thromboembolische Komplikationen auf, muss differenzialdiagnostisch an eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II gedacht und die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Bei Säuglingen, Kindern und Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist eine sorgfältige Überwachung und Kontrolle der Gerinnungswerte erforderlich; dies gilt auch für die Thromboembolieprophylaxe („low-dose“-Behandlung).

Patienten unter Heparin-Therapie (über 22.500 I.E./Tag) sollten keiner Verletzungsgefahr ausgesetzt werden.

Heparin kann die Menstruationsblutung verstärken und verlängern. Bei ungewöhnlich starken oder azyklischen Blutungen sollte eine behandlungsbedürftige organische Ursache durch eine ergänzende gynäkologische Untersuchung ausgeschlossen werden.

Für unfraktionierte wie auch für fraktionierte, niedermolekulare Heparine wurde, insbesondere bei intravenöser Applikation bzw. bei Applikation höherer Dosen als zur „low-dose“-Thromboembolieprophylaxe empfohlen (über 15.000 I.E. unfraktioniertes Heparin pro Tag s. c. hinaus), im zeitlichen Zusammenhang mit einer Spinal- oder Periduralanästhesie in Einzelfällen über das Auftreten von spinalen und periduralen Hämatomen berichtet. Diese können zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung bis hin zu lang dauernder oder permanenter Paralyse führen. *Heparin-Natrium-ratiopharm*® soll deshalb bei geplanten oder bereits durchgeführten rückenmarksnahen Anästhesieverfahren erst nach eingehender individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Entsprechend einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin soll zur Sicherheit ein punktionsfreies Intervall von 4 Stunden zwischen letzter Gabe von *Heparin-Natrium-ratiopharm*® in prophylaktischer Dosierung („low-dose“) und der Neuanlage bzw. dem Entfernen eines Spinal-/Periduralkatheters eingehalten werden. Danach soll eine erneute Gabe von niedrig dosiertem *Heparin-Natrium-ratiopharm*® frühestens nach 1 Stunde erfolgen.

Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarksnahen Anästhesieverfahrens sorgfältig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle zu achten ist. Bei klinischem Verdacht auf ein rückenmarksnahes Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Hinweise zu labordiagnostischen Untersuchungen:

Kontrollen der Thrombozytenzahl sollen erfolgen:

- vor Beginn der Heparin-Gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Heparin-Gabe
- anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3-4 Tage
- am Ende der Heparin-Therapie

Heparin kann die Ergebnisse zahlreicher Laboruntersuchungen verfälschen, z. B. die Blutsenkungsgeschwindigkeit, Erythrozyten-Resistenz und Komplementbindungstests.

Heparin kann die Prothrombinzeit beeinflussen; dies ist bei der Einstellung auf Cumarin-Derivate zu beachten.

Unter Heparin-Therapie können die Ergebnisse von Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen verfälscht werden (z. B. fälschlich hohe T₃- und T₄-Spiegelmessungen).

***Heparin-Natrium-ratiopharm*® enthält Benzylalkohol**

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen ("Gasping- Syndrom") bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

***Heparin-Natrium-ratiopharm*® enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 28 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Dipyridamol in hohen Dosen), Fibrinolytika, andere Antikoagulantien (Cumarin-Derivate), orale Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban), Thrombin-Inhibitoren (Bivalirudin, Argatroban, Dabigatran), Hirudin (Desirudin), nichtsteroidale Antiphlogistika (Phenylbutazon, Indometacin), Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Penicillin in hohen Dosen, Dextrane:

Klinisch bedeutsame Wirkungsverstärkung und erhöhte Blutungsgefahr.

Zytostatika

Wirkungsverstärkung von Heparin; Doxorubicin schwächt die Wirkung wahrscheinlich ab.

Nitroglycerin, intravenös appliziert

Unter intravenöser Gabe von Nitroglycerin kann es zu einer klinisch bedeutsamen Wirkungsabschwächung von Heparin kommen. Nach Absetzen von Nitroglycerin kann es zu einem sprunghaften Anstieg der aPTT kommen. Engmaschige Kontrollen der aPTT und eine Dosisanpassung von Heparin sind bei gleichzeitiger Infusion von Nitroglycerin notwendig.

Ascorbinsäure, Digitalis, Tetracycline, Nikotinabusus

Hemmung der Heparin-Wirkung.

An Plasmaproteine gebundene Arzneimittel (z. B. Propranolol)

Wirkungsverstärkung durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung.

Arzneimittel, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen

Arzneimittel, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit *Heparin-Natrium-ratiopharm®* angewendet werden.

Basische Arzneimittel (trizyklische Psychopharmaka, Antihistaminika und Chinin)

Gegenseitige Wirkungsabschwächung durch Salzbildung mit Heparin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Heparin ist nicht plazentagängig. Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten bisher nicht auf eine fetale/neonatale Toxizität von Heparin hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben ebenfalls keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Frühgeburten vor. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen sind bei Schwangeren nicht auszuschließen. Tägliche hochdosierte Heparin-Gaben über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten können bei Schwangeren das Osteoporoserisiko erhöhen.

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, kontraindiziert. Ebenso ist die gerinnungshemmende Therapie bei Blutungsneigung, wie z. B. bei Abortus imminens, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Falls notwendig, kann eine Anwendung von Heparin während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Heparin geht nicht in die Muttermilch über. Heparin kann während der Stillzeit angewendet werden. Tägliche hochdosierte Heparin-Gaben über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten können bei stillenden Frauen das Osteoporoserisiko erhöhen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit *Heparin-Natrium-ratiopharm®* können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>Häufig</i>	≥ 1/100, < 1/10
<i>Gelegentlich</i>	≥ 1/1.000, < 1/100
<i>Selten</i>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<i>Sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>Nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: In Abhängigkeit von der Heparin-Dosierung vermehrtes Auftreten von Blutungen, insbesondere aus Haut, Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt.

Häufig: Zu Beginn der Behandlung, Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I ohne Antikörpervermittlung (Thrombozytenzahl: 100.000-150.000/ μ l), ohne Thrombose.

Selten: Heparin-induzierte, antikörpervermittelte Thrombozytopenie Typ II (Thrombozytenzahl: < 100.000/ μ l oder einem schnellen Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes), mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien, Verbrauchskoagulopathie, Hautnekrosen, Petechien, Teerstühle. Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin kann vermindert sein.

Bei Patienten ohne Überempfindlichkeit gegen Heparin setzt der Abfall der Blutplättchenzahl meist 6-14 Tage nach Beginn der Heparin-Behandlung ein. Bei Patienten mit bereits bestehender Überempfindlichkeit gegen Heparin kann der Abfall der Blutplättchenzahl schon nach wenigen Stunden einsetzen.

Sehr selten: Eine Thrombozytopenie vom Typ II kann mit einer Verzögerung von mehreren Wochen nach Ende der Heparin-Behandlung auftreten (Spinler S A: New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: Diagnosis and management, J Thromb Thrombolysis 21(1), 17-21, 2006; FDA MedWatch Safety Alert. Heparin Sodium Injection. Dezember 8, 2006).

Sobald eine Thrombozytopenie vom Typ II auftritt, ist Heparin unverzüglich abzusetzen. Weitere Behandlungsmaßnahmen hängen von Art und Schwere der Symptome ab.

Weitere parenterale Heparin-Gaben sind absolut kontraindiziert.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen mit Symptomen wie: Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Blutdruckabfall. Lokale und generalisierte Hypersensitivität, einschließlich Angioödem.

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen aufgrund des Gehalts an Benzylalkohol.

Sehr selten: Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, insbesondere bei sensibilisierten Patienten, die früher bereits Heparin erhalten haben.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hypoaldosteronismus, verbunden mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose, besonders bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Diabetes mellitus.

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Vasospasmen

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Serum-Transaminasen (GOT, GPT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Gamma-GT) sowie LDH und Lipase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Vorübergehende Alopezie, Hautnekrosen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Nach längerer Anwendung (Monate) kann sich, vor allem bei Verwendung höherer Dosierungen insbesondere bei dazu disponierten Patienten, eine Osteoporose entwickeln.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Gewebsreaktionen an der Injektionsstelle (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome).

Sehr selten: Calcinosis am Injektionsort, hauptsächlich bei Patienten mit schwerem Nierenversagen

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Blutungen zumeist aus Haut und Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (Epistaxis [Nasenbluten], Hämaturie, Melaena, Hämatome, Petechien). Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits oder andere Symptome können Zeichen einer okkulten Blutung sein.

b) Therapie einer Überdosierung

Leichte Blutungen

Gegebenenfalls Reduzierung der Heparin-Dosis.

Mäßig, vital nicht bedrohliche Blutungen

Unterbrechen der Heparin-Therapie.

Ernstere, vital bedrohliche Blutungen

Aufhebung der Heparin-Wirkung mit Protamin nach Ausschluss anderer Blutungsursachen (z. B. Verbrauchskoagulopathie, Faktorenmangel).

Protamin soll nur bei lebensbedrohlichen Blutungen verabreicht werden, da bei vollständiger Neutralisierung des Heparins ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen besteht. Der Patient muss unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht und weiterversorgt werden.

Das Antidot Protamin ist ein argininreiches Protein, das üblicherweise als Chlorid oder Sulfat verwendet wird. Als Regel gilt, dass 1 mg Protamin die Wirkung von ca. 100 I.E. Heparin neutralisiert (1 I.E. Protamin neutralisiert 1 I.E. Heparin). Für die Therapie muss die Halbwertszeit des Heparins und die Applikationsart berücksichtigt werden, d. h.

- 90 min nach intravenöser Heparin-Applikation sollen nur 50 % der errechneten Protamin-Menge gegeben werden,
- 3 h nach der intravenösen Verabreichung nur 25 %.

Bei Übertitrierung kann Protamin über verschiedene Mechanismen selbst eine verstärkte Blutungsneigung verursachen. Bei zu rascher i.v.-Injektion von Protamin kann es zu Blutdruckabfall, Bradykardie, Dyspnoe und Beklemmungsgefühl kommen. Protamin wird rascher aus dem Blut eliminiert als Heparin. Die Wirkung der Neutralisation muss daher durch regelmäßige Bestimmungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) überprüft werden. Heparin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel

ATC-Code: B01AB01

Heparin ist ein Mucopolysaccharid-Polyschwefelsäure-Ester und besteht aus Glukosamin-N-Schwefelsäure und Schwefelsäure-Estern der Glukuronsäure, die glykosidisch miteinander verknüpft sind.

Heparin bildet aufgrund seiner starken negativen Ladung mit bestimmten Proteinen Komplexe und verändert so deren biologische Eigenschaften. Dies trifft vor allem für das Antithrombin III (ATIII) zu, das durch seine Komplexbildung mit Heparin eine Aktivitätssteigerung etwa um das 700fache erfährt.

Aktiviertes ATIII bewirkt eine Hemmung von Serinproteasen, zu denen auch die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, Xa, VIIa und IIa gehören. Dabei wird Faktor VIIa relativ schwach und Faktor IIa (Thrombin) besonders stark durch Heparin-ATIII-Komplex inhibiert. Bereits niedrige Heparin-Dosen beschleunigen die Inhibition von ATIII gegenüber Faktor IIa (Thrombin) und Faktor Xa. So erklärt sich die prophylaktische Wirkung von niedrig dosiertem („low-dose“) Heparin zur Vorbeugung von thromboembolischen Erkrankungen. Die gerinnungshemmende Wirkung hängt vor allem von der verfügbaren Menge von ATIII und der Fibrinogenkonzentration ab; bestimmte Thrombozyteninhaltsstoffe (Plättchenfaktor 4) neutralisieren ebenfalls die Heparin-Wirkung. Hohe Heparin-Dosen inaktivieren zusätzlich im Überschuss gebildetes Thrombin und verhindern so die Entstehung von Fibrin aus Fibrinogen. Heparin beeinflusst auch die Thrombozytenfunktionen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Heparin kann subkutan oder intravenös verabreicht werden. Wegen seiner Molekülgröße und negativen Oberflächenladung wird Heparin vom Darm nicht resorbiert, eine inhalative Aufnahme ist möglich. Die Wirkung von Heparin setzt nach intravenöser Gabe sofort ein, nach subkutaner Injektion innerhalb von 20-30 min. Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Anwendung ist individuell verschieden. Nach subkutaner Applikation von 2-mal täglich 5.000 I.E. Heparin wurden Plasmaspiegel zwischen 0,02 I.E./ml und 0,8 I.E./ml gemessen. Die interindividuelle Halbwertszeit ist sehr variabel, die mittlere Halbwertszeit wird mit 90-120 min angegeben und ist abhängig von der Dosis und der Funktion von Leber und Nieren sowie der Komorbidität. Heparin wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (LDL, Globuline [insbesondere ATIII] und Fibrinogen), das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen wird mit ca. 0,07 l/kg angegeben. Nach parenteraler Gabe wird Heparin aus dem Blut durch Aufnahme in das retikuloendotheliale System, durch Spaltung in der Leber (Heparinasen) und durch Ausscheidung über den Urin überwiegend als depolymerisiertes, inaktiviertes Heparin eliminiert. Die Heparin-Ausscheidung erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen traten nur Effekte (Osteoporose und Blutungen) auf, die bereits unter Abschnitt 4.8 beschrieben sind. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial ergeben. Untersuchungen zum tumorerezeugenden Potenzial wurden nicht durchgeführt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keine Hinweise auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol (50 mg/5 ml)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Schwefelsäure 96 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Wegen der Gefahr physikalisch-chemischer Inkompatibilitäten darf Heparin nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze aufgezogen oder in einer Infusion verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 1 Woche.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Injektionslösung kann sich nach längerer Lagerung dunkler färben, die therapeutische Wirkung wird dadurch nicht beeinträchtigt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 5 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verabreichung der subkutanen Injektion

Der Einstich soll mit einer feinen Injektionsnadel senkrecht zur Körperachse in eine abgehobene Bauchfalte oder an der Vorderseite des Oberschenkels erfolgen, die Injektion ist streng subkutan vorzunehmen.

Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen ist vor der Injektion zu entfernen, da ein Einbringen von Heparin-Natrium in den Stichkanal zu einem oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reizung führen kann.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

5394.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Oktober 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. August 2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig