

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Heparin-Natrium Braun "Multi" 10.000 I.E./ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält
10.000 I.E. Heparin-Natrium (Schweine-Mukosa) nach WHO-Standard
1 Durchstechflasche (10 ml) enthält 100.000 I.E. Heparin-Natrium
1 Durchstechflasche (20 ml) enthält 200.000 I.E. Heparin-Natrium

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Injektionslösung enthält 12,5 mg Benzylalkohol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose oder beinahe farblose wässrige Lösung
pH 5,5–6,5
Osmolalität: 364 mOsm/kg

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

Heparin-Natrium muss für jeden Patienten individuell dosiert werden.

Die Dosierung ist abhängig von den tatsächlichen Werten der Blutgerinnungsparameter (siehe auch Abschnitt 4.4), Art und Verlauf der Erkrankung, dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen, Körpergewicht (KG) und Alter des Patienten.

Zu berücksichtigen ist die unterschiedliche Heparinempfindlichkeit und eine mögliche Änderung der Heparin-Toleranz im Therapieverlauf (siehe auch Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosierungen

Therapie akuter venöser und arterieller Thromboembolien (einschließlich der frühen Behandlung von Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris)

Die therapeutische Dosierung sollte basierend auf einer regelmäßigen Überwachung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT, activated Partial Thromboplastin Time) angepasst werden, siehe Abschnitt 4.4.

Erwachsene

Bolus	Erhaltung
80 I.E./kg KG intravenös	18 I.E./kg KG pro Stunde als intravenöse Infusion
5.000 I.E. intravenös*	Nicht weniger als 30 000 I.E. täglich*
5.000 I.E. intravenös*	250 I.E./kg KG zweimal täglich subkutan
333 I.E./kg KG subkutan	250 I.E./kg KG zweimal täglich subkutan

* Nicht gewichtsbasierte Dosierungsempfehlung für einen durchschnittlichen Patienten mit einem Gewicht von 70 kg.

Therapie der instabilen Angina pectoris oder eines Myokardinfarkts ohne ST-Hebung:

Bolus	Erhaltung
60–70 I.E./kg KG (Maximaldosis von 5.000 I.E.) intravenös	12–15 I.E./kg KG pro Stunde (maximal 1.000 I.E. pro Stunde) als intravenöse Infusion

Therapie des ST-Hebungs-Myokardinfarkts in Verbindung mit Fibrinolytika:

Bolus	Erhaltung
60 I.E./kg KG (maximal 4.000 I.E.) intravenös	12 I.E./kg KG pro Stunde (maximal 1.000 I.E. pro Stunde) als intravenöse Infusion

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Verabreichung

Neugeborene siehe Abschnitt 4.3.

Säuglinge im Alter von 1 Monat bis zu 1 Jahr:

Bolus	Erhaltung
75 I.E./kg KG	25 I.E./kg KG pro Stunde, entsprechend aPTT eingestellt

Kleinkinder, Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 18 Jahren:

Bolus	Erhaltung
75 I.E./kg KG	20 I.E./kg KG pro Stunde, entsprechend aPTT eingestellt

Subkutane Verabreichung

Neugeborene siehe Abschnitt 4.3.

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren: 250 I.E./kg KG zweimal täglich, entsprechend aPTT eingestellt

Thromboembolieprophylaxe

Erwachsene

5.000 I.E. alle 8 oder 12 Stunden subkutan, in der Regel für mindestens 5 Tage oder bis zur Entlassung, wenn diese vorher erfolgt.

Bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen, ist die erste Dosis 2 Stunden vor der Operation zu verabreichen; die Thromboseprophylaxe sollte für 2 bis 3 Wochen nach der Operation fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Neugeborene siehe Abschnitt 4.3.

Säuglinge, Kleinkinder, Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren:

100 I.E./kg KG (max. 5000 I.E.) zweimal täglich als subkutane Injektion, entsprechend aPTT eingestellt.

Prävention von Blutgerinnseln während einer extrakorporalen Zirkulation (z. B. kardiopulmonaler Bypass, Hämodialyse)

Kardiopulmonaler Bypass:

300–400 I.E./kg KG sowie zusätzliche Dosen, um eine aktivierte Gerinnungszeit > 480 Sekunden zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Hämodialyse:

50 I.E./kg KG in einen arteriellen Zugang, Erhaltung: 500–1500 I.E. pro Stunde.

- Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz ist eventuell eine Dosisreduktion erforderlich. Siehe auch Abschnitt 4.4.

- Ältere Patienten
Die Dosisanforderungen für Heparin können bei älteren Patienten je nach ihrem individuellen Zustand (z. B. Nierenfunktion) verringert sein. Siehe auch Abschnitt 5.2.

- Raucher
In Abhängigkeit von der Nikotinmenge im Körper kann eine erhöhte Dosis erforderlich sein. Bitte beachten Sie auch Abschnitt 4.5.

- Adipöse Patienten
Klinische Studien legen nahe, dass zur Erzielung einer ausreichenden Antikoagulation bei krankhaft adipösen Patienten eine höhere Heparin-Dosis erforderlich sein kann. Allerdings können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

- Schwangerschaft
Therapie von Thromboembolien: Zweimal täglich subkutane Injektionen mit oder ohne intravenösen Erstbolus. Die Dosierung sollte entsprechend der 6 Stunden nach jeder Injektion gemessenen aPTT angepasst werden. Siehe auch Abschnitte 4.4, 4.6 und 4.8.

Die Behandlung ist für mindestens 6 Wochen post partum fortzusetzen (Gesamtbehandlungsdauer mindestens drei Monate).

- Patienten mit Heparinresistenz:
Siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur subkutanen oder intravenösen Anwendung.

Das Arzneimittel wird als subkutane oder intravenöse Injektion oder als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit einer geeigneten Trägerlösung verabreicht. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf in den folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Aktive Blutungen
- Heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II, die entweder aus der Anamnese des Patienten bekannt ist oder auf Grund klinischer Beobachtungen vermutet wird
- Mit hämorrhagischer Diathese verbundene Erkrankungen und Organschäden wie:
 - Koagulopathien
 - Thrombozytopenie
 - Schwere Erkrankungen von Leber und Pankreas
- Krankheiten, bei denen der Verdacht von Gefäßschäden besteht, z. B.
 - Blutungen im Magen-Darm-Trakt
 - Nicht eingestellte und schwere arterielle Hypertonie mit einem diastolischen Blutdruck von mehr als 110 mmHg
 - Intrakranielle Blutungen
 - Hirnarterienaneurysma
 - Retinopathien, Glaskörperblutungen
 - Ophthalmologische Eingriffe oder Verletzung
 - Aktive Tuberkulose
 - Infektiöse Endokarditis
- Abortus imminens

Da Heparin-Natrium Braun Benzylalkohol enthält, ist seine Anwendung bei Neugeborenen, vor allem bei unreifen Frühgeborenen, kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Verabreichung des Arzneimittels sollte in der Regel in den folgenden Situationen vermieden werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt deutlich die möglichen Risiken:

- Risiko von Blutungen (z. B. bei Verdacht auf bösartigen Tumor, bei größeren Operationen insbesondere des Zentralnervensystems, bei Nephro- und Ureterolithiasis)
- Chronischer Alkoholmissbrauch

Eine engmaschige Überwachung ist insbesondere erforderlich:

- wenn Heparin während der Schwangerschaft über längere Zeit verabreicht wird (siehe auch Abschnitte 4.6 und 4.8.),
- bei älteren Patienten, insbesondere älteren Frauen,
- während der Behandlung mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion oder das Gerinnungssystem beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Verabreichung des Arzneimittels an Patienten mit Hypertonie ist Vorsicht geboten.

Heparin kann die Sekretion von Aldosteron in den Nebennieren unterdrücken, was zu einer Hyperkaliämie führt. Daher sollten die Serumkaliumspiegel bei Patienten mit Risiko einer Hyperkaliämie (z. B. aufgrund von Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen oder Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen) überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Eine neuraxiale Anästhesie ist bei mit Heparin behandelten Patienten mit einem höheren Risiko spinaler Blutungen und der Entwicklung spinaler Hämatome verbunden, die eine langfristige oder sogar bleibende Lähmung verursachen könnten. Siehe auch Abschnitt 4.8.

Zwischen der letzten Heparindosis und dem Einführen der epiduralen/spinalen Nadel oder dem Herausziehen des Katheters ist ein Mindestzeitabstand von 4 Stunden einzuhalten. Wenn Heparin in therapeutischen Dosen verabreicht wird, ist eine Normalisierung der aPTT erforderlich. Mit der Verabreichung von Heparin kann 1 Stunde nach der Operation erneut begonnen werden.

Während der Therapie mit Heparin sollten intramuskuläre Injektionen wegen des Risikos von Hämatomen vermieden werden.

Wenn während der Therapie mit Heparin thromboembolische Komplikationen auftreten, muss an eine heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II gedacht und die Thrombozytenzahl bestimmt werden.

Patienten unter Heparintherapie sollten keinem Verletzungsrisiko ausgesetzt werden.

Nach längerer Verabreichung kann sich eine Osteoporose entwickeln, insbesondere bei empfindlichen Patienten (d. h. älteren Menschen – vor allem Frauen nach der Menopause, schwangere und stillende Frauen und Kinder). Siehe auch Abschnitte 4.6 und 4.8.

Heparin kann zu einer Verstärkung und Verlängerung einer Menorrhagie führen. Im Fall von ungewöhnlich starken oder azyklischen Uterusblutungen sollten alle organischen Erkrankungen, die eine spezifische Behandlung erfordern, durch eine zusätzliche gynäkologische Untersuchung ausgeschlossen werden.

Die therapeutische Dosierung von Heparin sollte durch Einsatz eines lokal kalibrierten aPTT-Assays mit einem empfohlenen therapeutischen aPTT-Bereich von 1,5–2,5 überwacht werden.

Die aPTT sollte mindestens einmal täglich mit wiederholten Messungen etwa 4 Stunden nach jeder DosisEinstellung überwacht werden.

Vor der Verabreichung von Heparin sind die partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit zu bestimmen. Deren Werte sollten im Normbereich liegen.

Um das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom Typ II so früh wie möglich zu erkennen, sollte die Thrombozytenzahl vor Beginn der Behandlung und an den Tagen 5, 7 und 9 bestimmt werden. Bei Patienten mit kürzlicher Heparin-Exposition sollte die Thrombozytenzahl zusätzlich 12 bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn bestimmt werden.

Heparin kann die Prothrombinzeit beeinflussen; dies sollte bei der Bestimmung der Dosierung von Cumarinderivaten berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen niedermolekulares Heparin sollte Heparin mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Wenn Heparin an Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz verabreicht wird, ist eine engmaschige Überwachung, einschließlich von Kontrollen des Gerinnungsstatus, obli-

gatorisch. Dies gilt auch für die Anwendung von Heparin zur Thromboseprophylaxe („Niedrigdosis“-Therapie).

Schwangerschaft

Wenn eine Heparintherapie während der Schwangerschaft erforderlich ist, wird, falls verfügbar, ein Heparin ohne Konservierungsstoffe empfohlen. Bei fetaler Exposition gegenüber dem Konservierungsmittel Benzylalkohol nach Verabreichung des Arzneimittels an die Mutter sind keine unerwünschten Ergebnisse bekannt. Da Benzylalkohol jedoch die Plazentaschranke passieren kann, sollte Heparin mit Benzylalkohol vorzugsweise nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Die Verabreichung von Heparin in therapeutischen Dosen sollte mindestens 24 Stunden vor Einleitung der Geburt oder vor einem Kaiserschnitt beendet werden.

Kinder und Jugendliche

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen verursachen. Siehe Abschnitt 4.8.

Wenn Heparin an Säuglinge oder Kinder verabreicht wird, ist eine engmaschige Überwachung, einschließlich von Kontrollen des Gerinnungsstatus, obligatorisch. Dies gilt auch für die Anwendung von Heparin zur Thromboseprophylaxe („Niedrigdosis“-Therapie).

Heparinresistenz

Einige Patienten benötigen ungewöhnlich hohe Dosen Heparin, um den therapeutischen Zielbereich der aPPT zu erreichen (Heparinresistenz). In einigen Fällen kann dies auf ein unterschiedliches Ansprechverhalten auf den aPPT-Assay zurückzuführen sein. Daher darf eine Verabreichung von höheren Heparindosen bei Patienten mit Heparinresistenz nur auf der Grundlage zusätzlicher Bestimmungen des Anti-Xa-Spiegels durchgeführt werden (Zielbereich 0,35–0,7 I.E./ml).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der sonstigen Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Benzylalkohol pro ml.

Siehe Abschnitte 4.3, 4.4 „Schwangerschaft“ und „Kinder und Jugendliche“, 4.6 und 4.8.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Arzneimittel

Verstärkung der Wirkung von Heparin

Eine klinisch signifikante Verstärkung der Wirkung von Heparin, möglicherweise mit einer erhöhten Blutungsneigung, kann verursacht werden durch:

- Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol, Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker
- Fibrinolytika

- andere Antikoagulantien (z. B. Cumarinderivate, Fondaparinux, Dabigatran, andere Heparine oder heparinähnliche Substanzen)
- einige nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Ketorolac, intravenöses Diclofenac)
- hochdosiertes Penicillin
- Zytostatika, außer Doxorubicin
- Dextrane

Abschwächung der Wirkung von Heparin
Die Wirkung von Heparin kann abgeschwächt werden durch:

- *Doxorubicin*
- *Nitrate*: Bei gleichzeitiger intravenöser Infusion von Glyceryltrinitrat wurde über eine reduzierte Aktivität von Heparin berichtet.

Einfluss von Heparin auf die Wirkung anderer Arzneimittel:

Arzneimittel, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z. B. Aliskiren, ACE-Hemmer), sollten zusammen mit Heparin nur unter sorgfältiger Überwachung verabreicht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Nikotinmissbrauch

Nikotin kann die Clearance von Heparin steigern und wirkt damit teilweise der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin entgegen. Siehe auch Abschnitt 4.2.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten von schwangeren Frauen zeigen keine heparininduzierten Fehlbildungen oder fetale/neonatale Toxizität. Tierexperimente ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Heparin passiert nicht die Plazentaschranke.

Während der Schwangerschaft können Komplikationen, die sich infolge einer Grunderkrankung und/oder einer Behandlung ergeben, nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol, das die Plazentaschranke passieren kann. Aufgrund der möglichen Schädigung des Fetus durch Benzylalkohol (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) sollte der Nutzen von Heparin für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Fetus abgewogen werden.

Die langfristige Verabreichung von Heparin kann das Osteoporoserisiko bei schwangeren Frauen erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zur Anwendung von Heparin bei der Periduralanästhesie während der Wehen siehe Abschnitt 4.4.

Zu Abortus imminens siehe auch Abschnitt 4.3.

Stillzeit

Heparin/Metabolite werden nicht in die Muttermilch ausgeschieden. Allerdings wird das in Heparin-Natrium Braun enthaltene Konservierungsmittel Benzylalkohol wahrscheinlich in die Muttermilch ausgeschieden und kann von einem gestillten Säugling aufgenommen werden. Deshalb ist bei der

Anwendung von Heparin-Natrium Braun bei einer stillenden Frau Vorsicht geboten. Sofern verfügbar, sollte eine konservierungsmittelfreie Heparin-Natrium-Injektion/Infusion bevorzugt werden. Die langfristige Verabreichung von Heparin kann das Osteoporoserisiko bei stillenden Frauen erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Fertilität

Untersuchungen mit Heparin an Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. Bei Patientinnen, die aufgrund einer Hyperkoagulabilität vermindert fruchtbar waren (z. B. Anti-Phospholipid-Syndrom), zeigte eine Behandlung mit Heparin positive Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

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

Heparin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Blutungen aus einem Organ oder Gewebe.

Außerdem können lokale Reaktionen an der Verabreichungsstelle auftreten.

Eine heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II tritt selten (< 1/1 000) auf, aber diese unerwünschte Reaktion kann schwerwiegend werden. Es wird angenommen, dass eine durch spezifische Antikörper vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vorliegt. Einzelheiten siehe unten.

Andere Nebenwirkungen können lokale oder systemische allergische Reaktionen umfassen.

Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Alle Reaktionen, die aus Erfahrungen nach der Markteinführung (Spontanberichte und Literatur) abgeleitet sind, basieren ausschließlich auf einer Patientenpopulation, die weitgehend unbekannt ist. Daher können keine genauen Inzidenzen angegeben werden und werden mit der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ bezeichnet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:
Heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ I

Zu Beginn der Heparintherapie leichte heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ I (Thrombozytenzahl 100 000–150 000 pro Mikroliter), ohne Thrombose. Die Thrombozytopenie tritt in der Regel innerhalb der

ersten 5 Tage der Behandlung auf und ist wahrscheinlich auf eine direkte Wirkung auf die Thrombozyten zurückzuführen.

Nicht bekannt:
Eosinophilie

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt:
Bleibende oder vorübergehende Lähmung durch subarachnoidale oder epidurale Hämatome nach neuraxialer Anästhesie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich:
Vorübergehende Alopezie nach langfristiger Verabreichung, Hautnekrosen

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt:
Osteoporose (nach langfristiger Verabreichung von Heparin) (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6.)

Endokrine Erkrankungen

Selten:
Hypoadosteronismus, der zu Hyperkaliämie und metabolischer Azidose führt, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig:
Blutungen; siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.9.

Abhängig von der Dosis erhöhte Inzidenz von Blutungen aus einem Organ oder Gewebe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:
Lokale Gewebereaktionen an der Injektionsstelle, wie Verhärtung, Rötung, Verfärbung und kleinere Hämatome

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:
Allergische Reaktionen aller Arten und Schweregrade, mit unterschiedlichen Erscheinungsformen (z. B. Urtikaria, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen, Blutdruckabfall etc)

Selten:

- Toxische oder allergische Reaktionen auf Benzylalkohol
- Schwere heparininduzierte antikörpervermittelte Thrombozytopenie (heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II, siehe unten)

Sehr selten:

- Anaphylaktischer Schock insbesondere bei sensibilisierten Patienten, die zuvor Heparin erhalten hatten
- Auftreten einer Thrombozytopenie vom Typ II mit einer Verzögerung von bis zu mehreren Wochen nach Ende der Verabreichung von Heparin

Nicht bekannt:

- Allergie vom verzögerten Typ (z. B. erythematöse Papeln und Plaques an der Injektionsstelle), die mit einer Latenz von bis zu mehreren Monaten auftreten können.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig:

Anstieg der Leberenzymwerte (Anstieg der Serumkonzentrationen der Transaminasen (AST, ALT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, Laktat-Dehydrogenase und Lipase, was möglicherweise zu erhöhten Spiegeln freier Fettsäuren führt). Diese Reaktionen sind allerdings reversibel.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:

Priapismus.

Angaben zu bestimmten Nebenwirkungen

Heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II

Eine schwere heparininduzierte, antikörpervermittelte Thrombozytopenie (Typ-II-Thrombozytopenie, HIT II), gekennzeichnet durch Thrombozytenzahlen deutlich unter 100 000 pro Mikroliter oder einen raschen Rückgang auf weniger als 50 Prozent des Ausgangswertes, wird begleitet von arteriellen oder venösen Thrombosen oder Embolien, Verbrauchskoagulopathie sowie Hautnekrosen an der Injektionsstelle. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin kann reduziert sein.

Bei Patienten ohne bereits bestehende Überempfindlichkeit gegen Heparin beginnt die Abnahme der Thrombozytenzahl typischerweise 5 bis 14 Tage nach Beginn der Heparintherapie. Bei Patienten mit bestehenden Antikörpern gegen Heparin beginnt eine derartige Abnahme bereits nach wenigen Stunden. Es wurde gezeigt, dass ein stärkeres Trauma und die damit verbundene stärkere Freisetzung des Plättchenfaktors 4 (PF4; der Heparin:PF4 Komplex ist das Antigen bei HIT II) mit größerer Wahrscheinlichkeit zur Bildung von HIT-Antikörpern und einer klinischen HIT II führt.

Sobald eine Thrombozytopenie vom Typ II auftritt, muss die Heparinverabreichung umgehend abgebrochen werden. Die Notfallbehandlung hängt von der Art und Schwere der Symptome ab. Eine erneute Exposition des Patienten gegenüber parenteralem Heparin ist absolut kontraindiziert.

Patienten, die sich einer extrakorporalen Zirkulation unterziehen

Grundsätzlich können die gleichen Nebenwirkungen wie bei anderen Patienten auftreten. Hämodialyse-Patienten können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen aufweisen.

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

Symptome

Blutungen, in den meisten Fällen aus Haut, Schleimhäuten, Wunden, im Magen-Darm-Trakt, Harntrakt und Genitaltrakt. Blutungskomplikationen können auch Auswirkungen auf Organe haben, z. B. auf Gehirn und Lunge. Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokritwertes oder andere Symptome können auf okkulte Blutungen hinweisen.

Behandlung

Leichte oder mittelschwere, nicht lebensbedrohliche Blutungen

Heparin sollte abgesetzt werden.

Schwere lebensbedrohliche Blutungen

Nach Ausschluss anderer Ursachen, wie Mangel an Gerinnungsfaktoren oder Verbrauchskoagulopathie, Verabreichung von Protamin, um die Wirkung von Heparin aufzuheben.

Protamin sollte mit großer Vorsicht und nur bei lebensbedrohlichen Blutungen gegeben werden, da die vollständige Neutralisierung von Heparin mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden ist.

Die Serumhalbwertszeit und die Art der Verabreichung von Heparin sind zu berücksichtigen.

Protamin wird schneller als Heparin aus dem Kreislauf eliminiert. Die Wirksamkeit der Neutralisierung ist durch Bestimmung der aPTT zu kontrollieren.

Heparin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe
ATC-Code: B01AB01

Wirkmechanismus, therapeutische Wirkung

Heparin ist ein Mucopolysaccharid-Poly-Schwefelsäureester, der aus Glucosamin-N-Schwefelsäure und Schwefelsäureestern der Glukuronsäure besteht, die durch glykosidische Bindung miteinander verknüpft sind. Aufgrund seiner stark negativen Ladung bildet es Komplexe mit bestimmten Proteinen, wodurch deren biologische Aktivitäten geändert werden. Insbesondere wird Antithrombin III (AT) durch Komplexbildung mit Heparin um einen Faktor von etwa 1000 schneller aktiviert. Die Bindungsstelle für Antithrombin an Heparin ist eine spezifische Pentasaccharidsequenz, die einen 3-O-sulfatierten Glucosaminrest enthält.

Aktiviertes Antithrombin hemmt verschiedene Serinproteasen, darunter die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIa und IIa. Faktor VIIa ist nur mäßig empfindlich, IIa (Thrombin) und Xa hingegen sind sehr empfindlich gegenüber der Wirkung des AT-Heparin-Komplexes. Niedrige Heparindosen beschleunigen überwiegend die Inaktivierung von Faktor Xa. Dies erklärt die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Heparin bei der Prophylaxe von Thromboembolien. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin hängt von den Konzentrationen

von Antithrombin und Fibrinogen ab. Höhere Heparindosen inaktivieren im Überschuss gebildetes Thrombin und verhindern somit die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Heparin beeinflusst auch die Thrombozytenfunktion.

Bestimmte in Thrombozyten enthaltene Stoffe (Plättchenfaktor 4) neutralisieren Heparin.

Auswirkungen auf die Knochenbildung

Es wurde gezeigt, dass Heparin unabhängig von seiner gerinnungshemmenden Wirkung die Osteoblastenbildung unterdrückt und Osteoklasten aktiviert.

Kinder und Jugendliche

Die Plasmakonzentrationen von Antithrombin sind bei der Geburt physiologisch niedrig (ca. 0,5 I.E./ml) und steigen nicht vor einem Alter von 3 Monaten auf die Werte Erwachsener an. Neben der Notwendigkeit, bei Kindern höhere Dosen zu verwenden, kann auch das physiologisch niedrige Antithrombin in den ersten Lebensmonaten die Wirksamkeit von unfractioniertem Heparin begrenzen, sowie Krankheitszustände, die die Plasmakonzentrationen von AT weiter verringern (d. h. nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose, L-Asparaginase-Behandlung bei akuter Lymphoblastenleukämie) und erhöhte Plasmakonzentrationen von Akute-Phase-Proteinen, die Heparin binden.

Die Kapazität des Plasmas zur Bildung von Thrombin ist bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen sowohl verzögert als auch vermindert und ähnlich wie im Plasma von Erwachsenen, die therapeutische Mengen Heparin erhalten. Nach dem Säuglingsalter erhöht sich die Kapazität des Plasmas zur Bildung von Thrombin, bleibt jedoch während der Kindheit ungefähr 25 % geringer als bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wegen seiner hohen relativen Molekülmasse und seiner negativen Oberflächenladung wird Heparin nicht aus dem Darm resorbiert, eine parenterale Aufnahme (i. v. oder s. c.) oder Inhalation ist jedoch möglich.

Bioverfügbarkeit

Bei Gabe mittels intravenöser Injektion tritt die Wirkung von Heparin unmittelbar nach der Verabreichung ein.

Nach subkutaner Verabreichung weist Heparin eine nichtlineare Kinetik auf, da bei der Clearance eine Kombination aus Sättigungs- und Nichtsättigungs-Mechanismen vorliegt. Dieser Effekt verringert daher die ungebundene Heparinfraktion und auch die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin bei niedrigen Konzentrationen. Darüber hinaus hemmt die Bindung von Heparin an den Von-Willebrand-Faktor die Thrombozytenfunktion. Daher bleibt die Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Heparin unberechenbar. Die Bioverfügbarkeit der Anti-Faktor-Xa-Aktivität nimmt mit der zugeführten Dosis zu und reicht von etwa 30 % bei niedrigen Dosen bis zu 100 % bei hohen Dosen. Daher erfolgt der Wirkungseintritt von Heparin nach subkutaner Injektion

tion verzögert – etwa 0,5 bis 1 Stunde nach Verabreichung.

Wenn eine sofortige gerinnungshemmende Wirkung erforderlich ist, sollte die subkutane Anfangsdosis zusammen mit einer intravenösen Bolusinjektion verabreicht werden.

Verteilung

Heparin ist stark an Plasmaproteine gebunden (LDL, Globuline, insbesondere AT und Fibrinogen). Daher ist das Verteilungsvolumen im Allgemeinen durch das Plasmavolumen begrenzt. Dies gilt auch bei Erwachsenen, die sich einer Dialyse unterziehen; hier wurde ein Verteilungsvolumen von ca. 0,07 l/kg angegeben.

Biotransformation und Elimination

Nach der parenteralen Verabreichung wird Heparin aus dem Blut durch eine sättigbare Phase eliminiert, einschließlich der Bindung an das retikuloendotheliale System (z.B. endotheliale Zellrezeptoren, Makrophagen), wo es internalisiert und depolymerisiert wird, gefolgt von einem Abbau in der Leber durch Heparinasen und Ausscheidung über den Urin, vorwiegend in Form von depolymerisiertem inaktiviertem Heparin. Heparin wird sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Für die interindividuelle Halbwertszeit wurden etwa 2 Stunden angegeben. Sie hängt von der tatsächlich verabreichten Dosis, der Leber- und Nierenfunktion und von Begleiterkrankungen ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den verfügbaren Daten zur konventionellen Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien wurden nur Wirkungen beobachtet, die bereits für den Menschen in Abschnitt 4.8 beschrieben wurden, wie Osteoporose und Blutungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol (antimikrobielles Konservierungsmittel): 12,5 mg/ml
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Heparin bildet Salze mit alkalischen Wirkstoffen (trizyklische Psychopharmaka, Antihistaminika oder Chinin), die zu einer gegenseitigen Schwächung ihrer Wirkungen führen.

Heparin ist mit vielen injizierbaren Präparaten unvereinbar, z.B. mit einigen Antibiotika, Opioidanalgetika und Antihistaminika. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

3 Jahre

Nach Anbruch des Behältnisses

Eine Durchstechflasche kann für bis zu 14 Tage nach der ersten Entnahme aufbewahrt werden, sofern die Lösung unter streng aseptischen Bedingungen entnommen wurde. Das Datum des Anbruchs muss auf dem Etikett vermerkt werden.

Nach Verdünnung gemäß Anweisungen

Verdünnungen mit den in Abschnitt 6.6 angegebenen Lösungen sind chemisch und physikalisch bei Raumtemperatur für 48 Stunden stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten Verdünnungen unmittelbar verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise sollte die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas (Typ II Ph. Eur.), mit Gummistopfen verschlossen.

Inhalt: 10 ml, 20 ml

Set aus 2 Durchstechflaschen mit 20 ml und 2 Mini-Spike Plus

Packungsgrößen:

5 × 10 ml

5 × 5 × 10 ml

1 × Set aus 2 Durchstechflaschen mit 20 ml und 2 Mini-Spike Plus

5 × Set aus 2 Durchstechflaschen mit 20 ml und 2 Mini-Spike Plus

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verabreichen, wenn die Lösung Anzeichen für eine Verschlechterung zeigt, d. h. Trübung, Bodensatz oder Verfärbung, oder wenn der Behälter beschädigt ist.

Heparin-Natrium Braun kann zur intravenösen Infusion mit folgenden Infusionslösungen verdünnt werden:

- Natriumchlorid 9 mg/ml Infusionslösung
- Glucose 50 mg/ml Infusionslösung
- Glucose 100 mg/ml Infusionslösung
- Ringer-Infusionslösung

Verdünnungen mit diesen Lösungen sind bei Raumtemperatur für 48 Stunden stabil.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Postanschrift

34209 Melsungen

Tel: 05661-71-0

Fax 05661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

1708.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

05. Februar 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt