



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Heparin-Natrium LEO 25.000 I.E./5 ml Injektionslösung

Wirkstoff: Heparin-Natrium

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Heparin-Natrium (aus Schweinedarmmucosa) 25.000 I.E./5 ml
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen
- 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 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 der 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.

Allgemeine Dosierungsempfehlung für die Thromboembolieprophylaxe:

Prä- und postoperative Thromboembolieprophylaxe

Präoperativ 5.000–7.500 I.E. subkutan ca. 2 Stunden vor der Operation. Postoperativ in Abhängigkeit vom Thromboserisiko in der Regel 5.000 I.E. subkutan alle 8 bis 12 Stunden oder 7.500 I.E. subkutan alle 12 Stunden bis zur Mobilisierung der 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 der Patienten, Erkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko)

In Abhängigkeit vom Thromboserisiko in der Regel 5.000 I.E. subkutan alle 8 bis 12 Stunden oder 7.500 I.E. subkutan alle 12 Stunden.

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.

Erwachsene:

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

Kinder und Jugendliche:

Initial 50 I.E. pro kg Körpergewicht, anschließend 20 I.E. pro 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 Stunden).

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 bis 2 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach Therapiebeginn und bei subkutaner Applikation 6 Stunden 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 Stunden).

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

Im Rahmen der Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Non-Q-wave-Infarkts:

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 Stunden 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 mit 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 Stunden gegeben werden.

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

Herz-Lungen-Maschine:

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

Zur subkutanen und intravenösen Injektion oder verdünnt als intravenöse Infusion.

Subkutane 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.

Infusion:

Heparin-Natrium LEO kann zur intravenösen Infusion mit folgenden Lösungen verdünnt werden:

Natriumchlorid 0,9 %
 Glukose 5 %
 Glukose 10 %
 Natriumchlorid 0,45 % + Glukose 2,5 %
 Ringerlösung.

Diese Mischungen sind bei Raumtemperatur während 48 Stunden stabil. Zur Vermeidung von Lymphabflussstörungen sollte Heparin-Natrium LEO bei Patienten mit operativer Ausräumung von Lymphknoten im Abdominalbereich/Urogenitalbereich am Oberarm appliziert werden.

Hinweis:

Da Heparin durch Plättchenbestandteile (PF4) neutralisiert wird, sollte das für die Gerinnungsuntersuchung entnommene und mit Citrat versetzte Blut möglichst bald nach

Heparin-Natrium LEO 25.000 I.E./5 ml Injektionslösung



der Abnahme zur Trennung von Blutzellen und Blutplasma zentrifugiert und dekantiert werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzylalkohol, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktuelle oder aus der Vergangenheit bekannte immunvermittelte heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin (siehe Abschnitt 4.4).

Aktive starke Blutung und Risikofaktoren für eine starke Blutung.

Septische Endokarditis.

Spinalanästhesie, Periduralanästhesie, Lumbalpunktion.

Bei Patienten, die Heparin eher in therapeutischer Indikation als zur Prophylaxe erhalten, ist eine Lumbalpunktion oder neuroaxiale Anästhesie bei elektiven, operativen Eingriffen kontraindiziert. Darüber hinaus ist bei solchen Patienten das Einführen von epiduralen Kathetern kontraindiziert. Das Entfernen oder Verändern von epiduralen Kathetern sollte nur vorgenommen werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z. B. Ulzera im Magen- und/oder Darmbereich, Hypertonie (größer als 105 mmHg diastolisch), Hirnblutung, Traumata oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem, Augenoperationen, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Hirnarterienaneurysma.

Organläsionen, die mit Blutungsneigung einhergehen.

Heparin-Natrium LEO enthält 10 mg/ml des Konservierungsmittels Benzylalkohol. Dieses darf aufgrund des Risikos von Schnappatmung (Gasping-Syndrom) nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, bei denen erhöhtes Risiko einer Blutung besteht, soll Heparin-Natrium LEO nur mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Kombination mit medizinischen Produkten, die die Funktion der Blutplättchen oder des Gerinnungssystems beeinflussen, soll vermieden oder engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die sich einer periduralen bzw. spinalen Anästhesie oder einer spinalen Punktion unterziehen, kann die prophylaktische Gabe von Heparin in sehr seltenen Fällen mit epiduralen oder spinalen Hämatomen einhergehen, die zu länger andauernder oder permanenter Lähmung führen. Das Risiko wird erhöht, wenn Peridural- oder Spinalkatheter zur Anästhesie verwendet werden und wenn Medikamente, die

die Hämostase beeinflussen, gleichzeitig angewendet werden, wie z. B. nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSARs), Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen und bei traumatischen oder wiederholten Punkturen.

Bei der Bestimmung des Intervalls zwischen der letzten Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung (≤ 15.000 I.E./Tag) und dem Platzieren oder Entfernen eines Peridural- oder Spinalkatheters sollen die Produkteigenschaften und das Profil des Patienten in Betracht gezogen werden. Das Platzieren oder Entfernen eines Peridural- oder Spinalkatheters soll nicht früher als 4–6 Stunden nach der letzten Heparin-Gabe erfolgen, und eine nachfolgende Dosis soll frühestens 1 Stunde nach dem Vorgang verabreicht werden. Bei Behandlungsdosen (> 15.000 I.E./Tag) soll das Platzieren oder Entfernen eines periduralen oder spinalen Katheters nicht früher als 4–6 Stunden nach der letzten intravenösen Heparin-Gabe oder 8–12 Stunden nach der letzten subkutanen Heparin-Gabe erfolgen. Eine erneute Gabe soll auf die Zeit nach dem operativen Eingriff verschoben werden, oder zumindest auf 1 Stunde nach dem Eingriff.

Sollte der Arzt entscheiden, Gerinnungshemmer im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie zu verabreichen, sind extreme Wachsamkeit und eine engmaschige Überwachung angezeigt, damit jegliche Anzeichen und Symptome von neurologischen Beeinträchtigungen, wie z. B. Rückenschmerzen, sensorische und motorische Defizite (Taubheit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) und Darm- oder Blasenfehlfunktionen erkannt werden. Krankenschwestern sollen darauf geschult sein, solche Anzeichen und Symptome zu erkennen. Patienten sollen angewiesen werden, die Krankenschwester oder den Arzt umgehend zu informieren, sobald sie eines dieser Symptome bei sich feststellen. Werden Anzeichen oder Symptome von epiduraler oder spinaler Blutung vermutet, sollte eine umgehende Diagnose und Behandlung einschließlich Rückenmarksdekompression eingeleitet werden.

Heparin soll aufgrund des Risikos von Blutungen nicht mittels intramuskulärer Injektion verabreicht werden. Aufgrund des Blutungsrisikos sollen gleichzeitige intramuskuläre Injektionen ebenfalls vermieden werden.

Wegen des Risikos immunvermittelter, heparininduzierter Thrombozytopenie (Typ II) soll vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach eine Bestimmung der Anzahl der Blutplättchen erfolgen. Die Behandlung mit Heparin-Natrium LEO muss bei Patienten, die eine immunvermittelte, heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) entwickeln, abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Die Anzahl der Blutplättchen normalisiert sich für gewöhnlich innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung.

Niedermolekulares Heparin soll im Falle einer heparininduzierten Thrombozytopenie (Typ II) nicht als Alternative zu Heparin verwendet werden.

Heparin-Produkte können die Ausscheidung von Aldosteron aus der Nebenniere unterdrücken, was zu Hyperkaliämie führt (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren gehören Diabetes mellitus, chronisches Nierenversagen, vorbestehende metabolische Azidose, erhöhte Kaliumspiegel des Plasmas vor Behandlungsbeginn, gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel des Plasmas erhöhen können sowie Langzeitbehandlung mit Heparin (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Risikopatienten sollen die Kaliumspiegel vor Beginn der Behandlung gemessen und regelmäßig danach überwacht werden. Eine mit Heparin in Verbindung stehende Hyperkaliämie bildet sich normalerweise nach Abbruch der Behandlung zurück, obwohl andere Versuche in Betracht gezogen werden müssen, wenn eine Behandlung mit Heparin als lebensrettend eingestuft wird (z. B. verringerte Kalium Einnahme, Abbruch anderer Arzneimittel, die das Kaliumgleichgewicht beeinflussen).

Heparin-Natrium LEO 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

Ältere Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine eingeschränkte Nierenfunktion. Daher soll Heparin-Natrium LEO nur mit Vorsicht älteren Patienten verschrieben werden, insbesondere Frauen.

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.

Hinweise zu labordiagnostischen Untersuchungen:

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

Kontrollen der Thrombozytenzahlen 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 Komplementbindungsteste.

Heparin kann die Prothrombinzeit beeinflussen; dies ist bei der Einstellung auf Coumarinderivate zu beachten.

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

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.

Heparin-Natrium LEO enthält Benzylalkohol sowie Natrium als sonstige Bestandteile.

Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“) verbunden.

Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt.

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 LEO enthält 6,5 mg Natrium, weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“, für Dosierungen bis zu 3,5 ml (entsprechend 17.500 I.E. Heparin-Natrium).

Heparin-Natrium LEO enthält 33 mg Natrium pro 5 ml Durchstechflasche. Dies entspricht 1,7 % der WHO empfohlenen maximalen täglichen Einnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der gerinnungshemmende Effekt von Heparin-Natrium LEO kann bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Medikamenten, die das Gerinnungssystem beeinflussen, verstärkt werden, was das Blutungsrisiko erhöht. Hierzu zählen Medikamente, die die Funktion der Blutplättchen hemmen (z. B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol in hohen Dosen, andere nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamen-

te (NSARs), einschließlich Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon, Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), sowie thrombolytisch wirkende Arzneimittel, Vitamin-K-Antagonisten, aktiviertes Protein C und direkte Thrombin-Inhibitoren, Penicillin in hohen Dosen und Dextrane. Solche Kombinationen sollen vermieden oder aber engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zytostatika:

Können die gerinnungshemmende Wirkung verstärken, Doxorubicin schwächt sie wahrscheinlich ab.

Nitroglycerin, intravenös appliziert:

Klinisch bedeutsame Wirkungsabschwächung. 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, Antihistaminika, Digitalis, Tetracycline, Nikotinabusus:

Hemmung der Heparin-Wirkung möglich.

Ebenfalls an Plasmaproteine gebundene Arzneimittel (z. B. Propranolol):

Durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung kann eine Wirkungsverstärkung auftreten.

Arzneimittel, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen:

Dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit Heparin-Natrium LEO angewendet werden.

Basische Arzneimittel (trizyklische Psychopharmaka, Antihistaminika und Chinin):

Gegenseitige Wirkungsabschwächung durch Salzbildung mit Heparin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln während der Schwangerschaft erfordert das Hinzuziehen eines Spezialisten.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Heparin hin.

Heparin ist nicht plazentagängig und kann, sofern klinisch erforderlich, während allen Trimestern der Schwangerschaft angewendet werden.

Insbesondere während der Geburt und einer Epiduralanästhesie ist Vorsicht wegen einer möglichen Blutung, einschließlich eines Abortus imminens, geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Risikos eines Spinalhämatoms sind Behandlungsdosen bei Patienten, die eine neuroaxiale Anästhesie erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aus diesem Grund soll eine Epiduralanästhesie bei schwangeren Frauen erst mindestens 4–6 Stunden nach intravenöser und 8–12 Stunden nach subkutaner Verabrei-

chung der letzten Behandlungsdosis von Heparin vorgenommen werden. Allerdings können vorbeugende Dosen angewendet werden, solange eine zeitliche Verzögerung von wenigstens 4–6 Stunden zwischen der letzten Anwendung von Heparin und dem Platzieren einer Nadel oder eines Katheters eingehalten wird (siehe Abschnitt 4.4).

Langzeittherapie mit Heparin während der Schwangerschaft kann die mineralische Knochendichte reduzieren und zu Osteoporose führen.

Heparin-Natrium LEO enthält Benzylalkohol. Dieses Konservierungsmittel ist plazentagängig.

Stillzeit

Heparin-Natrium LEO wird nicht in die Muttermilch ausgeschieden und kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Heparin durchgeführt.

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).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungen und Erytheme.

Blutungen können in jedem Organ auftreten und haben verschiedene Schweregrade (siehe Abschnitt 4.4). Insbesondere bei der Verabreichung hoher Dosen kann es zu Komplikationen kommen. Obwohl starke Blutungen nur gelegentlich auftreten, wurden über einige Todesfälle oder über Fälle von anhaltender Behinderung berichtet.

Die immunvermittelte, heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) ist eine gelegentlich auftretende, aber gut bekannte Nebenwirkung der Heparin Therapie. Die immunvermittelte, heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) manifestiert sich weitgehend innerhalb von 5 bis 14 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis. Darüber hinaus wurde eine schnell einsetzende Form bei Patienten beschrieben, die bereits einmal mit Heparin behandelt worden sind. Immunvermittelte, heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) kann mit arterieller und venöser Thrombose in Verbindung gebracht werden. Heparin muss in allen Fällen von immunvermittelter, heparininduzierter Thrombozytopenie (Typ II) abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).



Gelegentlich kann Heparin aufgrund von Hypoaldosteronismus eine Hyperkaliämie verursachen. Risikopatienten umfassen solche mit Diabetes mellitus oder einer Beeinträchtigung der Nieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA System Organklassen (SOC) aufgeführt, wobei die einzelnen Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten Nebenwirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Sehr häufig ≥ 1/10
 Häufig ≥ 1/100, < 1/10
 Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
 Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
 Sehr selten < 1/10.000

Siehe Tabelle

Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, und selten Bronchospasmen hervorrufen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Blutungen sind die Hauptkomplikation einer Überdosierung.

Da Heparin schnell eliminiert wird, ist ein Abbruch der Behandlung im Falle kleinerer Blutungen ausreichend.

Starke Blutungen können die Gabe des Antidots Protaminsulfat erforderlich machen. Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden.

Symptome:

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

Therapie:

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 Blutungs-

| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
|---|---|
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Thrombozytopenie, inklusive nicht-immunvermittelter heparin-induzierter Thrombozytopenie (Typ I) |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Anaphylaktische Reaktion, einschließlich Bronchospasmen und Blutdruckabfall Heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II) Lokale und generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Angioödem |
| Sehr selten (< 1/10.000) | Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, insbesondere bei sensibilisierten Patienten, die früher bereits Heparin erhalten haben. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Hyperkaliämie |
| Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Hypoaldosteronismus metabolische Azidose, besonders bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Diabetes mellitus. |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Blutung Hämatom |
| Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Arterielle und venöse Thrombosen oder Embolien |
| Sehr selten (< 1/10.000) | Vasospasmen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Erythem |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Hautnekrose Ausschlag* Nesselsucht Juckreiz Vorübergehende Alopezie *verschiedene Arten von Hautausschlag wurden berichtet u. a. erythematöser, generalisierter, makulärer, makulopapulöser, papulöser und juckender Hautausschlag |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Osteoporose (in Verbindung mit Langzeitbehandlung) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Priapismus |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Reaktion an der Einstichstelle (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome) |
| Untersuchungen | |
| Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Anstieg von Transaminasen Anstieg von LDH, Lipase oder Kalium (siehe Informationen über Blutparameter in Abschnitt 4.4). |
| Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit über den therapeutischen Bereich hinaus |

ursachen (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 sollte 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 Std. nach der intravenösen Verabreichung nur 25 %.



Bei Überdosierung kann Protamin über verschiedene Mechanismen selbst eine verstärkte Blutungsbereitschaft 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 Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäure-Ester und besteht aus Glucosamin-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 (AT) zu, das durch seine Komplexbildung mit Heparin eine Aktivitätssteigerung etwa um das 700-fache erfährt.

Aktiviertes AT bewirkt eine Hemmung von Serinproteasen, zu denen auch die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, Xa, VIIa und IIa gehören. Dabei wird FVIIa relativ schwach und FIIa (Thrombin) besonders stark durch den Heparin-AT-Komplex inhibiert. Bereits niedrige Heparin-Dosen beschleunigen die Inhibition von AT gegenüber FIIa (Thrombin) und FXa. 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 AT und der Fibrinogenkonzentration ab; bestimmte Thrombozyteninhaltsstoffe (Plättchenfaktor 4) neutralisieren ebenfalls Heparin. 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 bis 30 Min. Die Bioverfügbarkeit beträgt 100%. Die interindividuelle Halbwertszeit ist sehr variabel, die mittlere Halbwertszeit wird mit 90 bis 120 Min. angegeben und ist abhängig von der Dosis und der Funktion von Leber und Nieren sowie der Comorbidität. Heparin wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (LDL, Globuline [insbesondere AT] 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 retikulo-

endotheliale 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 (siehe Abschnitt 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol 50 mg/5 ml
 Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
 5 mg/5 ml
 Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
 1 mg/5 ml
 Natriumcitrat
 Natriumchlorid
 Salzsäure (zur pH-Einstellung)
 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

Nach Anbruch konnte die chemische und physikalische Stabilität über 28 Tage bei 30 °C gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch maximal 28 Tage bei 30 °C aufbewahrt werden. Abweichende Lagerungsbedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zu den Lagerungsbedingungen nach Anbruch der Durchstechflasche siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme

Packungsgrößen:
 10 Durchstechflaschen zu je 5 ml Injektionslösung (10 × 25.000 I.E.)
 50 Durchstechflaschen zu je 5 ml Injektionslösung (50 × 25.000 I.E.)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise

7. Inhaber der Zulassung

LEO Pharma A/S
 Industrieparken 55
 2750 Ballerup
 Dänemark

Örtlicher Vertreter:
 LEO Pharma GmbH
 Frankfurter Straße 233 A3
 63263 Neu-Isenburg
 Telefon: 06102/201-0
 Telefax: 06102/201-200

8. Zulassungsnummer

27586.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22.07.1993

Datum Verlängerung der Zulassung:
 17.09.2007

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt