Heparin-ratiopharm® 30 000 / 60 000 Salbe

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe
30 000 I.E./100 g Salbe

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe
60 000 I.E./100 g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe
100 g Salbe enthalten 30 000 I.E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarmmukosa).

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe
100 g Salbe enthalten 60 000 I.E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarmmukosa).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Cetylalkohol (Ph. Eur.), Kaliumsorbat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Weiße bis leicht gelbliche, homogene, streichfähige Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe:
Zur unterstützenden Behandlung bei akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen (Prellungen, Blutergüssen).

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe:
Zur unterstützenden Behandlung bei:

- akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen (Prellungen, Blutergüssen)
- oberflächlicher Venenentzündung, sofern diese nicht durch Kompression behandelt werden kann.
  Primäre therapeutische Maßnahme bei der oberflächlichen Venenentzündung der unteren Extremitäten ist die Kompressionsbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Anwendung ohne Verband:
Die Salbe 2 bis 3-mal täglich dünn und gleichmäßig auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

Bei Anwendung unter einem Verband:
Die Salbe dick auftragen und Salbenverband, eventuell zusätzlich eine elastische Binde, anlegen.
Sollten sich beim Verbandswechsel Unverträglichkeitsreaktionen zeigen, ist das Präparat abzusetzen und die Kompressionsbehandlung ohne Applikation von *Heparin-ratiopharm® Salbe* vorzunehmen.

Dauer der Anwendung

Wenn vom Arzt nicht anders verordnet, ist die Dauer der Anwendung auf maximal 10 Tage zu begrenzen.

4.3 Gegenanzeigen

Heparin-Natrium-haltige Arzneimittel dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 3-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)but-3-en-2-on, 2-Benzylidenheptanal, 2-Benzylidenheptan-1-ol, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Benzyl(2-hydroxybenzoat), Zimtaldehyd, 3-Phenylprop-2-en-1-ol, Citral, Cintronellol, Cumarin, Eugenol, Farnesol, Geraniol, D-Limonen, 2-Benzylidenoctanal, 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal, Isoeugenol, Linalool, Eichenmoos oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Heparin-ratiopharm® Salbe soll nicht auf offene Wunden oder nässende Ekzeme aufgebracht werden.

Bei topisch angewendetem Heparin ist eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut beschrieben, es muss daher bei Verdacht auf thromboembolische Komplikationen differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II gedacht und die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Cetylalkohol und Kaliumsorbat können örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Heparin-ratiopharm® Salbe enthält einen Duftstoff mit 3-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)but-3-en-2-on, 2-Benzylidenheptanal, 2-Benzylidenheptan-1-ol, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Benzyl(2-hydroxybenzoat), Zimtaldehyd, 3-Phenylprop-2-en-1-ol, Citral, Cintronellol, Cumarin, Eugenol, Farnesol, Geraniol, D-Limonen, 2-Benzylidenoctanal, 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal, Isoeugenol, Linalool, Eichenmoos. Diese Allergene können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bei topischer Anwendung nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Heparin ist nicht plazentagängig.
Es gibt bisher keine Berichte darüber, dass die topische Anwendung von Heparin in der Schwangerschaft zu Missbildungen führt.
Bei systemischer Gabe wird über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Totgeburten berichtet. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen bei Schwangeren sind nicht auszuschließen.

Hinweis:
Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulantien behandelt werden, absolut kontraindiziert.

Stillzeit

Heparin tritt nicht in die Muttermilch über.

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

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*
Nicht bekannt	*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Ein Auftreten von Heparin-induzierter, antikörpervermittelter Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II) (Thrombozytenzahl < 100.000/µl oder ein schneller Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes, mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien), ist bei topischer Heparinanwendung bisher nicht berichtet worden. Da aber eine Penetration durch die gesunde Haut beschrieben wurde, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Erhöhte Aufmerksamkeit ist daher angezeigt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Aus der Anwendung von parenteralem Heparin ist bekannt, dass bei Patienten ohne vorbestehende Überempfindlichkeit gegen Heparin der Abfall der Zahl der Blutplättchen in der Regel 6-14 Tage nach Behandlungsbeginn eintritt. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Heparin tritt dieser Abfall unter Umständen innerhalb von Stunden auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Allergische Reaktionen auf Heparin bei perkutaner Anwendung. In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz auftreten, die nach Absetzen des Präparates in der Regel rasch verschwinden.

In einem Einzelfall entwickelte sich bei einer Patientin mit der Grunderkrankung Polycythaemia vera nach topischer Anwendung eines Heparin-Gels ein makulopapulöses, hämorrhagisch imbibiertes Exanthem, das histologisch eine leukozytoklastische Vaskulitis zeigte.

3-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)but-3-en-2-on, 2-Benzylidenheptanal, 2-Benzylidenheptan-1-ol, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Benzyl (2-hydroxybenzoat), Zimtaldehyd, 3-Phenylprop-2-en-1-ol, Citral, Cintronellol, Cumarin, Eugenol, Farnesol, Geraniol, D-Limonen, 2-Benzylidenoctanal, 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal, Isoeugenol, Linalool und Eichenmoos können 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

Intoxikationen mit Heparin sind nicht bekannt.
Bei versehentlicher oraler Einnahme von *Heparin-ratiopharm® Salbe* sind Überdosierungserscheinungen nicht zu erwarten, da Heparin enteral kaum resorbiert wird.
Auch für die anderen wirksamen Bestandteile ist eine Intoxikation bei bestimmungsgemäßer topischer Anwendung nicht bekannt.

Nach topischer Überdosierung Absetzen der Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivarikosa
ATC-Code: C05BA03

Heparin bildet aufgrund seiner stark anionischen Ladung mit kationischen Eiweißkörpern einen Komplex. Dies gilt insbesondere für Antithrombin III (AT III), ein a_2-Globulin, dessen Inhibitor-Reaktionsgeschwindigkeit dadurch um ein Vielfaches erhöht wird. Somit besitzt Heparin eine Katalysatorfunktion, indem es entsprechend der Affinität von AT III zu den einzelnen Enzymen in der Gerinnungskaskade die Serinproteasen hemmt. Damit werden nicht nur Thrombin (IIa), sondern auch die aktivierten Faktoren XIIa, IXa, Xa und Kallikrein inaktiviert. Diese Inaktivierung ist dosisabhängig.
Weiterhin besitzt Heparin eine lipolysefördernde Wirkung, indem es den Clearing-Faktor aktiviert und die Freisetzung der Lipoproteinlipase aus Endothelzellen katalysiert, wodurch großmolekulare Chylomikronen im Plasma solubilisiert werden.
Heparin ist an allergischen und anaphylaktischen Reaktionen beteiligt. In den Mastzellen besteht zwischen Histamin, Heparin und einem Kofaktor eine salzartige Bindung, aus der Heparin bei Degranulation der Mastzellen durch Histaminliberatoren freigesetzt wird. Weiterhin hemmt bzw. aktiviert Heparin als Makroanion eine Reihe von Enzymsystemen, z. B. die Hyaluronidase, Histaminase und die Ribonukleasen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Parenteral verabreichtes Heparin wird rasch im Gefäßendothel und RES gespeichert bzw. aus dem Blut mit einer Halbwertszeit von 90-120 Minuten eliminiert. Die anfänglich schnelle Elimination von Heparin beruht vermutlich auf der raschen Bindung an Gefäßendothelzellen und Aufnahme in das

RES. Parallel zum Verlauf der Plasmaspiegel erfolgt auch die Ausscheidung. Heparin wird z. T. unverändert bzw. als niedermolekulare Spaltprodukte durch Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert. Das im Urin ausgeschiedene Uroheparin ist keine einheitliche Substanz, sondern besteht aus einem Gemisch von aktivem unveränderten Heparin und niedermolekularen Spaltprodukten mit einer u. U. noch geringen gerinnungsphysiologischen Aktivität.
Heparin passiert nicht die Plazentaschranke und geht nicht in die Muttermilch über.
Oral verabreichtes Heparin wird kaum resorbiert.

Eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut ist für Dosierungen ab 30 000 I.E./ 100 g dosisabhängig beschrieben. Nach Anwendung auf der Haut werden keine systemisch-therapeutisch wirksamen Konzentrationen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Heparin ist außerordentlich gering und hängt wesentlich vom Reinheitsgrad ab.

Akute Toxizität
Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit (bei vorschriftsmäßiger Applikation) ergeben (siehe Abschnitt 4.9).
Starke toxische Effekte in Form von nekrotisierenden Hämatomen traten nach i.m.-Applikation auf.

Chronische Toxizität
In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität nach i.v.- und s.c.- Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten in Abhängigkeit von der Dosis innere Blutungen und Hämatome auf.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential
Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.
Aus *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben.

Reproduktionstoxizität
Heparin passiert die Plazenta nicht. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat (Ph. Eur.)
Glycerol(mono/di/tri)-alkanoat(C_{12}-C_{18})
Glycerol(mono/di)(palmitat/stearat)-Natriumstearat (95:5)
Cetylalkohol (Ph. Eur.)
Dexpanthenol
Weißes Vaselin
Parfümöl (enthält 3-Methyl-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)but-3-en-2-on, 2-Benzylidenheptanal, 2-Benzylidenheptan-1-ol, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Benzyl(2-hydroxybenzoat), Zimtaldehyd, 3-Phenylprop-2-en-1-ol, Citral, Cintronellol, Cumarin, Eugenol, Farnesol, Geraniol, D-Limonen, 2-Benzylidenoctanal, 7-Hydroxy-3,7-dimethyloctanal, Isoeugenol, Linalool und Eichenmoos)
Salzsäure 25 % (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser
Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe zusätzlich
Natriumhydroxid 7,2 % (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch:
1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe
Packung mit 100 g Salbe
Packung mit 150 g Salbe
Großpackung mit 100 x 40 g Salbe

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe
Packung mit 100 g Salbe
Packung mit 150 g Salbe
Großpackung mit 10 x 100 g Salbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe
6043972.00.00

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe
6026844.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe
Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Mai 2014

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe
Datum der Erteilung der Zulassung: 6. November 1997
Verlängerung der Zulassung: 24. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig