

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Heparin-Natrium Braun 25.000 I.E./5 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 5000 I.E. Heparin-Natrium (Schweine-Mukosa) nach WHO-Standard.

1 Durchstechflasche (5 ml) enthält 25.000 I.E. Heparin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 12,5 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung
Klare, farblose oder fast farblose wässrige Lösung
pH 5,5–6,5
Osmolalität: 270–330 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Heparin 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 Heparin-Empfindlichkeit und eine mögliche Änderung der Heparin-Toleranz im Therapieverlauf (siehe auch Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosierungen

Behandlung von akuten venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Herzinfarktes sowie der instabilen Angina pectoris)

Die therapeutische Dosierung sollte basierend auf einer regelmäßigen Überwachung der aPTT 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
5000 I.E. intravenös*	Nicht weniger als 30 000 I.E. täglich*

5000 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.

Behandlung der instabilen Angina pectoris oder eines Herzinfarktes ohne ST-Hebung:

Bolus	Erhaltung
60–70 I.E./kg KG (Maximaldosis von 5000 I.E.) intravenös	12–15 I.E./kg KG pro Stunde (maximal 1000 I.E. pro Stunde) als intravenöse Infusion

Behandlung des ST-Hebungs-Herzinfarktes in Verbindung mit Fibrinolytika:

Bolus	Erhaltung
60 I.E./kg KG (maximal 4000 I.E.) intravenös	12 I.E./kg KG pro Stunde (maximal 1000 I.E. pro Stunde) als intravenöse Infusion

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Anwendung

Neugeborene siehe Abschnitt 4.3.

Säuglinge und Kleinkinder 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 Anwendung

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

Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen

Erwachsene

5000 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

Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf (z. B. Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse)

Herz-Lungen-Maschine

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.

Besondere Patientengruppen

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) angepasst werden. 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

Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen:

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

Subkutane oder intravenöse Anwendung.

Das Arzneimittel wird als subkutane oder intravenöse Injektion oder als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit einer geeigneten Trägerlösung angewendet.

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
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Schweinefleischprodukte
- 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
 - Koagulopathie
 - Thrombozytopenie
 - Schwere Erkrankungen von Leber und Pankreas
- Krankheiten, bei denen der Verdacht von Gefäßschäden besteht, z. B.
 - Geschwüre 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,
- bei schwerkranken Patienten,
- 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 Heparin-Dosis 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.

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

Gerinnungstests

Die Ergebnisse von Gerinnungstests können irreführend sein, wenn Andexanet alfa und Heparin kurz hintereinander gegeben werden.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz
Wenn Heparin an Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz verabreicht wird, ist eine engmaschige Überwachung, einschließlich von Kontrollen des Gerinnungsstatus, obligatorisch. Dies gilt auch für die Anwendung

von Heparin zur Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen („Niedrigdosis“-Therapie). Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz besteht ein Risiko für die Akkumulation von Benzylalkohol, was zu toxischen Reaktionen auf Benzylalkohol führen kann (metabolische Azidose).

Schwangerschaft

Wenn eine Heparin-Therapie während der Schwangerschaft erforderlich ist, wird, falls verfügbar, ein Heparin ohne Konservierungsmittel 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.

Da bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) ein erhöhtes Risiko für die Akkumulation von Benzylalkohol besteht, sollte dieses Arzneimittel normalerweise nicht länger als eine Woche gegeben werden.

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 Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen („Niedrigdosis“-Therapie).

Heparinresistenz

Einige Patienten benötigen ungewöhnlich hohe Dosen Heparin, um den therapeutischen Zielbereich der aPTT zu erreichen (Heparinresistenz). In einigen Fällen kann dies auf ein unterschiedliches Ansprechverhalten auf den aPTT-Assay zurückzuführen sein. Daher darf eine Verabreichung von höheren Heparin-Dosen 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 bis zu 25 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,3% 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

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 hochdosierte 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*
- *Andexanet alfa*: In-vitro-Daten lassen auf eine Wechselwirkung zwischen dem Heparin-Antithrombin-III(ATIII)-Komplex und Andexanet alfa schließen. Die Anwendung von Andexanet alfa vor der Heparinisierung sollte vermieden werden, da Fälle berichtet wurden, bei denen bei Gabe von Andexanet alfa ein Ansprechen auf Heparin ausbleibt.
- *Nitrate*: Bei gleichzeitiger intravenöser Infusion von Glyceryltrinitrat wurde über eine reduzierte Aktivität von Heparin berichtet.
- *alkalische Wirkstoffe* (z. B. *Phenothiazin*, *trizyklische Antidepressiva*, *Antihistaminika*): gegenseitige Abschwächung der Wirkung durch Salzbildung

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 angewendet werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Von Heparin ist bekannt, dass es die Plasmaproteinkinase aktiviert. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Heparin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die eine starke Plasmaproteinbindung und geringe therapeutische Breite aufweisen (z. B. Herzglykoside).

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

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Heparin hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in

Bezug auf eine 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.

Darüber hinaus enthält dieses Arzneimittel 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 abzuwogen werden.

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

Die Neigung zu Hautläsionen ist bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Zu Abortus imminens siehe auch Abschnitt 4.3.

Bei Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom wird eine Antepartum-Prophylaxe mit Heparin empfohlen.

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

Es liegen keine Informationen zu einer Beeinträchtigung der Fertilität durch Heparin vor.

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 am Verabreichungsort auftreten.

Eine heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II tritt selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) 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 Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
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 Häufigkeit „nicht bekannt“ bezeichnet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:

Heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ I

Zu Beginn der Heparin-Therapie 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
Toxische Reaktionen auf Benzylalkohol

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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.

Gefäßkrankungen

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)

Selten:

- Allergische Reaktionen auf Benzylalkohol
- Schwere heparininduzierte antikörpervermittelte Thrombozytopenie (heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II, Einzelheiten 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:

- Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV (z. B. Hautläsionen, 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 Spiegel 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 Heparin-Therapie. Bei Patienten mit bestehenden Antikörpern gegen Heparin beginnt eine

derartige Abnahme bereits nach wenigen Stunden. Je stärker das Trauma und die damit verbundene Freisetzung von PF4, desto wahrscheinlicher kam es zur Bildung von HIT-Antikörpern und einer klinischen HIT.

Sobald eine Thrombozytopenie vom Typ II auftritt, muss die Heparin-Verabreichung 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 einem extrakorporalen Kreislauf unterziehen

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

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 Bestimmungen 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 saures und polydisperses Polysaccharid. Aufgrund seiner 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 aktiviert. Nur ungefähr ein Drittel der verabreichten Heparin-Dosis bindet an Antithrombin III (AT) und bildet einen Komplex, und diese Fraktion ist für die gerinnungshemmende Wirkung verantwortlich. Die übrigen zwei Drittel haben bei therapeutischen Konzentrationen eine geringfügige gerinnungshemmende Aktivität (ca. 15 %), aber wenn die Konzentrationen höher sind als die im therapeutischen Bereich, katalysieren sowohl hochaffines als auch niedrigaffines Heparin die antithrombotische Wirkung von Heparin-Kofaktor II (HC II).

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 Heparin-Dosen beschleunigen überwiegend die Inaktivierung von Faktor Xa. Dies erklärt die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Heparin bei der Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin hängt von den Konzentrationen von Antithrombin und Fibrinogen ab. Höhere Heparin-Dosen 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 unfraktioniertem 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 (siehe auch Abschnitt 4.2).

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 intravenöser Gabe 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. Die Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Heparin ist dosisabhängig. 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 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 durch eine Kombination aus einem raschen sättigbaren Mechanismus nullter Ordnung und einem deutlich langsameren Mechanismus erster Ordnung aus dem Blut eliminiert. Die sättigbare Phase der Heparin-Clearance wird der Bindung an das retikuloendotheliale System (z. B. endotheliale Zellrezeptoren, Makrophagen) zugeschrieben, 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.

Für die interindividuelle Halbwertszeit wurden etwa 1–2 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 konventionellen Daten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und 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 Antidepressiva, Antihistaminika oder Chinin), die zu einer gegenseitigen Abschwächung ihrer Wirkungen führen.

Heparin ist mit vielen injizierbaren Präparaten inkompatibel, 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 vorschriftsmäßiger Verdünnung
Verdünnungen mit den in Abschnitt 6.6 angegebenen Lösungen sind chemisch und physikalisch bei Raumtemperatur für 48 Stunden stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten Verdünnungen sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

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: 5 ml

Packungsgröße: 10 x 5 ml

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 oder 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
Deutschland

Postanschrift
B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

1708.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juni 1981
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
08. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

