Heparin medicamentum 5.000 I.E./ml-Durchstechflasche

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml der Lösung enthält: Natrium-Heparin 5000 I.E.
1 ml der Lösung enthält: 10 mg Benzylalkohol (Konservans) pro ml
1 ml der Lösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung und Infusionslösung.
Klare, farblose bis gelbliche Lösung.
pH Wert: 4,0 – 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Lungenembolie und tiefe Venenthrombose
- Verbrauchskoagulopathie
- Extrakorporaler Kreislauf
- Anschlussantikoagulierung nach Fibrinolyse
- Herzinfarkt:
  - Reinfarktprophylaxe und Therapie des drohenden Infarktes
  - Einleitung der niedrig dosierten Thromboseprophylaxe im Anschluss an das akute Infarktstadium
- Thromboseprophylaxe bei Operationen an Gefäßen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Alter, Gewicht, Allgemeinzustand und Ansprechen des Patienten sowie vor allem nach den Gerinnungswerten: aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombinzeit und Vollblutgerinnungszeit. Als gebräuchlichste Kontrollmethode ist die Bestimmung der aPTT zu nennen. Bei Verabreichung von Heparin in therapeutischen Dosen sollte die aPTT das 1,5 – 2,5fache des Normalwertes erreichen.

Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich.

Für Erwachsene gelten nachstehende Dosierungsrichtlinien:

1) Lungenembolie und tiefe Venenthrombose

Man beginnt die gerinnungshemmende Behandlung mit Heparin medicamentum beim normalgewichtigen Erwachsenen mit einer intravenösen Bolusinjektion von 5000 I.E. Anschließend setzt man vorzugsweise mit einer Dauerinfusion fort, wobei als Richtwert eine Dosis von 14 – 18 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde gilt. Ist eine Dauerinfusion nicht möglich, kann eine intermittierende intravenöse Therapie mit 5000 bis 10.000 I.E. in 4-stündigen Intervallen durchgeführt werden.
Die Behandlung sollte über mindestens 5 Tage erfolgen bzw. sollte so lange fortgeführt werden bis eine ausreichende orale Antikoagulierung erreicht worden ist. Anschließend setzt man die Antikoagulantientherapie im Allgemeinen über 3 - 6 Monate fort.

Dosierung bei Kindern (>1 Jahr):

Initial verabreicht man eine i.v. Bolusinjektion von 50 – 75 I.E./kg KG und setzt mit einer Dauerinfusion von 15 – 25 I.E./kg KG/h fort.

2) Verbrauchskoagulopathie (Disseminierte intravaskuläre Gerinnung)

Die intravasale Aktivierung des Hämostasesystems kann durch eine Reihe von Grundkrankheiten ausgelöst werden. In akuten Fällen ist das klinische Bild durch ein schweres Schocksyndrom, verbunden mit erhöhter Blutungstendenz, gekennzeichnet. Allgemeine Richtlinien für die Therapie mit Heparin medicamentum zur Unterbrechung der Umsatzstörungen können nur für das Initialstadium und für die prophylaktische Anwendung gegeben werden. Es wird darauf hingewiesen, dass eine derartige Therapie nur an spezialisierten Abteilungen durchgeführt werden soll. Die individuell erforderliche Dosierung richtet sich u.a. nach der Thrombozytenzählung, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogenbestimmung und dem Nachweis von Fibrin/Fibrinogen-Spaltprodukten.
Bei ***Erwachsenen*** wird folgende Vorgangsweise empfohlen: Nach einer Initialdosis von 2000 – 5000 I.E. Heparin i.v. werden 12-18 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde als Dauerinfusion verabreicht.
Kindern (>1 Jahr) verabreicht man initial eine i.v. Bolusinjektion von 30 I.E. Heparin/kg Körpergewicht und setzt mit einer Dauerinfusion von 15 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde fort.

3) Extrakorporaler Kreislauf

Der Einsatz von Heparin medicamentum bei extrakorporalem Kreislauf unterscheidet im Wesentlichen zwei Anwendungsgebiete: Die Anwendung bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine und die

extrakorporale Dialyse bei der künstlichen Niere. Heparin passiert die Dialysemembran normalerweise nicht, ebenso wenig wie die Hämofiltrationsmembran.

Herz-Lungen-Maschine

Nachstehende Angaben können nur als Richtwerte aufgefasst werden, da die exakt benötigte Menge von der Dauer der Operation und dem verwendeten Maschinentyp abhängt.

Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation verabreicht man dem Patienten intravenös 300 I.E. Heparin/kg Körpergewicht. Der Heparinzusatz für die Maschinenfüllung beträgt bei der Verwendung von Blutkonserven 2500 I.E. pro 500 ml Blut. Falls eine andere Perfusionsflüssigkeit verwendet wird, gibt man initial 400 I.E./kg Körpergewicht und bei längerer Operationsdauer nach 60 Minuten nochmals 50% der Initialdosis. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation ist der Heparineffekt durch Protaminsulfat oder Protaminhydrochlorid zu neutralisieren (10 mg Protaminhydrochlorid neutralisieren 1000 I.E. Heparin). Nach Protamingabe ist die Thrombinzeit für die Dauer von ca. 1 Stunde in 15minütigen Abständen, anschließend zweimal in Intervallen von 3 Stunden zu kontrollieren. Sollte sich die Thrombinzeit wieder auf Werte im pathologischen Bereich verlängern, ist die Hälfte der Protaminsulfat- bzw. Protaminhydrochloridgabe nachzuapplizieren.

Extrakorporale Dialyse

Die benötigte Heparinmenge hängt von der Dauer und Art der Dialyse (allgemeine oder regionale Heparinisierung), dem verwendeten Maschinentyp sowie von der zugrundeliegenden Indikation und dem Gerinnungsstatus des Patienten ab. Aus diesen Gründen können allgemeine Angaben zur Dosierung nicht erfolgen. Die Heparinzufuhr sollte allerdings so gewählt werden, dass eine Konzentration von 1 I.E./ml Blut gegeben ist, die als ausreichend angesehen wird, um Gerinnungsprozesse im Schlauchsystem zu verhindern.

Vor Dialyse sowie nach 30 Minuten und anschließend in Intervallen von 11/2 Stunden ist die Durchführung von Gerinnungsanalysen empfehlenswert: Bestimmung der aPTT, der Thrombinzeit, Fibrinogenbestimmung, Thrombozytenzählung, Antithrombin III-Bestimmung.

Bei der regionalen Heparinisierung, wobei das aus dem venösen Schlauchteil des Dialysators rückfließende Blut durch Protamin neutralisiert wird, ist die Kontrolle der Rekalzifizierungszeit im Körperblut und Dialysatorblut anzuraten. Letzteres sollte Werte von etwa 5 Minuten aufweisen.

4) Anschlussantikoagulierung nach Fibrinolyse

Im Anschluss an eine Fibrinolysetherapie empfiehlt sich die Verabreichung von 10 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde als Dauerinfusion. 9 Stunden nach dem Ende der Fibrinolysetherapie erhöht man die Dosis auf 15 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde.

5) Herzinfarkt

Reinfarktprophylaxe und Therapie des drohenden Infarktes

Folgendes Therapieschema ist angezeigt: 12 - 24 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde als Dauerinfusion oder, falls eine Dauerinfusion nicht möglich ist, 10.000 bis 15.000 I.E. intermittierend intravenös im Abstand von 6 Stunden.

Einleitung der niedrig dosierten Thromboseprophylaxe im Anschluss an das akute Herzinfarktstadium

Zur Einleitung der niedrig dosierten Prophylaxe mit Heparin medicamentum werden zusätzlich zur subkutanen Gabe von 5000 I.E. weitere 5000 I.E. intravenös gegeben, um den verzögerten Wirkungseintritt nach s.c. Injektion zu überbrücken. Anschließend fährt man mit der s.c. Gabe von 5000 I.E. in Abständen von 8 – 12 Stunden fort.

6) Thromboseprophylaxe bei Operationen an Gefäßen

Wählt man bei gefäßrekonstruierenden Eingriffen die intravenöse Heparintherapie, so verabreicht man 10.000 I.E. intravenös vor Abklemmen der Gefäße und gibt nach Operationsende 12 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde als Dauerinfusion bis zum 4. postoperativen Tag.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung:

Zur intravenösen Injektion oder intravenöser Infusion nach Verdünnung. Heparin medicamentum kann als Dauerinfusion (Motorspritze) mit 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung zugeführt werden.

Vorteile der Dauerinfusion sind gleichmäßigere Plasmaspiegel und Dosiseinsparung. Die intermittierende intravenöse Injektion wird besonders bei unruhigen Patienten oder bei Patienten, für die eine hohe Flüssigkeitszufuhr gefährlich ist, angewandt.

Ob anstelle der intravenösen Injektion von Heparin medicamentum die Anwendung eines Heparinpräparates zur subkutanen Applikation notwendig ist, richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten.

4.3 Gegenanzeigen

Heparin medicamentum 5000 I.E./ml darf nicht angewendet werden bei:

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

Bestandteile
- Heparinallergie einschließlich anamnestisch gesicherter oder vermuteter immunologisch bedingter heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT)
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol (Konservans)
- hämorrhagischen Diathesen (z.B. Hämophilie, Thrombozytopenie)
- Blutungen im Gastrointestinaltrakt, in der Lunge, der Niere oder akuten intrakraniellen Blutungen
- schweren Erkrankungen von Leber, Pankreas oder Niere
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht:
  - floride ulzeröse Erkrankungen des Verdauungstraktes
  - viscerale Karzinome
  - operative Eingriffe am ZNS sowie am Auge
  - proliferative Retinopathia diabetica
  - Enzephalomalazie
  - unkontrollierte schwere Hypertonie
  - Patienten mit erhöhter kapillarer Permeabilität
  - bakterielle Endokarditis
- aktiver Tuberkulose
- drohendem Abortus
- Frühgeborenen oder Neugeborenen wegen des Gehaltes an Benzylalkohol (Konservans)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei Punktionen oder Eingriffen an der Prostata, Spinalpunktionen, Spinalanästhesien und bei cerebralen Thrombosen.
Vorsicht bei Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion oder der gleichzeitigen Behandlung mit Medikamenten, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Kaliums ist indiziert (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).
Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Antikoagulantien oder anderen Pharmaka, die die blutgerinnungshemmende Wirkung von Heparin verstärken können (siehe Abschnitt 4.5).
Thrombozytenkontrollen müssen vor Behandlungsbeginn, am 1. Tag nach Beginn der Heparintherapie und während der Therapie, insbesondere zwischen dem 6. und 14. Tag nach Beginn der Heparintherapie, in kurzen Abständen erfolgen. Bei starkem Absinken der Thrombozytenwerte (siehe Abschnitt 4.8) ist die Behandlung sofort abzubrechen.
In diesen Fällen ist eine weitere Abklärung der Frage, ob eine immunologisch bedingte, heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT Typ II) vorliegt, dringend indiziert. Sollte dies der Fall sein, muss der Patient darüber informiert werden, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt nie mehr eine Heparintherapie (auch nicht mit niedermolekularem Heparin) durchgeführt werden darf.
Bei Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie, Typ II, ist Heparin sofort abzusetzen.
Wurde der Patient wegen einer thromboembolischen Erkrankung mit Heparin behandelt oder sind thromboembolische Komplikationen als Folge der heparininduzierten Thrombozytopenie aufgetreten, müssen andere Antithrombotika als Heparin eingesetzt werden (z.B. Danaparoid, Lepirudin).
Beim Auftreten einer immunologisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (Typ II) ist die Fortführung einer Hämodialysebehandlung unter Heparinisierung nicht mehr möglich und der Patient muss gegebenenfalls auf eine alternative Nierenersatztherapie umgestellt werden.
Eine höhere Blutungsinzidenz durch Heparin kann bei Patienten über dem 60. Lebensjahr auftreten. Besondere Vorsicht ist in den ersten 36 Stunden post partum geboten.
Ein erhöhter Blutdruck ist laufend zu kontrollieren.
Bei Verdacht auf Überempfindlichkeit empfiehlt es sich, eine Probedosis von 1000 I.E. Heparin medicamentum verdünnt langsam i.v. zu injizieren und einige Minuten zu warten.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.
Benzylalkohol (Konservans) kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch bedeutsame Wirkungsverstärkung und erhöhte Blutungsgefahr sind möglich durch: Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs, z.B. Phenylbutazon, Indometacin), Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure, Dipyridamol), orale Antikoagulantien (Cumarin-Derivate), fibrinolytische Substanzen (z.B. Streptokinase, Alteplase), Dextrane, Sulfinpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure, Valproinsäure, Penicillin i.v. in hohen Dosen, manche Cephalosporine und Zytostatika.
Ebenfalls führt Antithrombin III-Konzentrat zu einer Potenzierung der Heparinwirkung.
Wirkungsabschwächung ist möglich durch Ascorbinsäure, Antihistaminika, Digitalis, Nicotin, Tetrazykline, Phenothiazine.

Aus der Plasma-Eiweißbindung werden verdrängt: Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepine, Bilirubin.
Mit basischen Medikamenten (z.B. Chinin, tricyclische Antidepressiva) kann es zu Salzbildung und gegenseitiger Wirkungsabschwächung kommen.
Eine gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen (z.B. kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten) soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt bisher keine Hinweise, dass die Anwendung von Heparin in der Schwangerschaft zu Missbildungen führt (siehe auch Abschnitt 5.3). Heparin passiert nicht die Plazenta und wird nicht über die Muttermilch ausgeschieden. Trotzdem sollten Schwangere und stillende Mütter unter Heparintherapie sorgfältig überwacht werden.
Tägliche Gaben höherer Dosen von Heparin über einen Zeitraum von mehreren Monaten können bei Schwangeren oder bei stillenden Frauen das Osteoporoserisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Mögliche unerwünschte Wirkungen mit Heparin-Natrium:
Während der Behandlung mit Heparin kann es, bedingt durch die erhöhte Blutungsneigung, zu Organblutungen (z.B. Harnblase oder seltener Nebennierenrinde) kommen, die Inzidenz wird mit 5 – 15% angegeben. Weiters können Haut- und Schleimhautblutungen, sowie Hämatome an den Injektionsstellen auftreten.
Kleine lokale Hämatome am Injektionsort sind relativ häufig und bedürfen keiner Therapie. Bei mittelschweren Blutungen genügt aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Heparin in der Regel das Absetzen der Heparintherapie. Bei schweren Blutungen ist die sofortige Aufhebung der Heparinwirkung durch Protamin notwendig (siehe Abschnitt 4.9).
Bei der Bewertung von Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig bis sehr häufig
Zu Beginn der Behandlung kann eine leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 80000/µl und 150000/ µl auftreten. Komplikationen treten im Allgemeinen nicht auf, die Behandlung kann daher fortgeführt werden.
Schwerwiegend ist das Auftreten einer immunologisch bedingten Thrombozytopenie (HIT Typ II). Diese Form der Thrombozytopenie ist anzunehmen, wenn die Thrombozyten auf Werte < 80000/µl absinken, oder wenn es zu einem schnellen Abfall auf < 50% des Ausgangswertes kommt. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6 – 14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden (siehe Abschnitt 4.4). Die Inzidenz der HIT wird bei Erwachsenen mit 1 – 5% angegeben, abhängig von der Art des verwendeten Heparins und der untersuchten Population. Zwischen 30 und 80% der Patienten mit HIT entwickelt eine arterielle oder venöse Thrombose, das Mortalitätsrisiko ist hoch. Es kann zur Bildung von Thromben aus Fibrin und Plättchen („White Clot-Syndrom“) mit resultierenden Organinfarkten, Hautnekrosen, Extremitäten-Gangrän, cerebralen Insulten, venösen Thromboembolien, seltener auch zu Blutungen (Petechien, Melaena, postoperativen Blutungen) kommen. In schweren Fällen kann es zu einer Verbrauchskoagulopathie kommen.
Selten
In ***seltenen*** Fällen tritt Eosinophilie auf.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten
Selten treten allergische Reaktionen wie Rhinitis und Tränenfluss, urtikarielles Exanthem, Kopfschmerzen, Arthralgie, Fieber, Atemnot, Blutdruckabfall, Bronchialasthma, Kollaps und toxische und anaphylaktoide Reaktionen auf Benzylalkohol (Konservans) auf.
Sehr selten
Es kann ein anaphylaktischer Schock eintreten.

Endokrine Erkrankungen
Selten
Selten tritt Nebenniereninsuffizienz als Folge einer Nebennierenblutung auf.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten
In seltenen Fällen kann die Behandlung einen Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose induzieren, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus.
Gefäßerkrankungen
Selten
In seltenen Fällen wurden unter Heparintherapie Gefäßspasmen und Blutdruckanstieg beobachtet.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Nicht bekannt
Beobachtet wurden gastrointestinale Blutungen, Melaena, Übelkeit und Erbrechen.
Leber und Gallenerkrankungen
Häufig
Anstieg der Transaminasen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten
In seltenen Fällen tritt Alopezie auf, die jedoch reversibel ist.
Nicht bekannt
Heparinanwendung kann zu Haut- und Schleimhautblutungen, sowie zu Exanthemen führen.
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt
Die Anwendung höherer Dosen von unfraktioniertem Heparin für einen Zeitraum von mehreren Monaten kann zu einer Verminderung der Knochendichte führen. In bis zu 2% der Fälle kann sich eine osteoporotische Fraktur entwickeln.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt
Blutungen im Urogenitaltrakt.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten
In Einzelfällen wurde das Auftreten von Priapismus berichtet.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig
Schmerzen sowie Gewebsreaktionen (Schwellungen, Entzündungen, Rötungen, Juckreiz und kleinere Hämatome) an der Injektionsstelle.
Selten
Hautnekrosen und Blutungen an der Injektionsstelle, sowie Blutungen aus Wunden.
Untersuchungen
Nicht bekannt
Klinisch-chemische Reaktionen: Möglich sind ein Anstieg der freien Fettsäuren und des Thyroxins, sowie reversible Kaliumretention und Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Verfälschung der Blutzuckerwerte und des Ergebnisses des Bromsulfaleintestes.
Unerwünschte Wirkungen, die im Rahmen der Post-Marketing Überwachung beobachtet wurden:

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	***Bevorzugter Begriff in der MedDRA-Datenbank***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Disseminierte intravasale Gerinnung Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Hirninfarkt
Gefäßerkrankungen	Haematome Blutungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Blutende Magenulcera Gastrointestinale Blutungen Mundblutungen Melaena Übelkeit Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Juckreiz Schwellung, Schmerzen, Entzündung, Rötung an der Injektionsstelle Fieber
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung Subduralhämatom

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Heparin führt zu einer Hypokoagulabilität und damit zu einer erhöhten Blutungsgefahr. Die Blutungen treten zumeist aus Haut- und Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt auf.
Bei leichten, vital nicht bedrohlichen Blutungen wird die Heparindosis reduziert bzw. gegebenenfalls die Heparintherapie abgesetzt.
Bei schweren, vital bedrohlichen Blutungen wird als Antidot zur Neutralisierung der Heparinwirkung Protaminsulfat oder Protaminhydrochlorid gegeben. Als Regel gilt, dass 1 mg Protamin die Wirkung von 100 I.E. Heparin neutralisiert.
Die Protamin-Verabreichung darf nur unter strenger klinischer und laborchemischer Überwachung erfolgen. Weitere Informationen sind der Fachinformation des verwendeten Antidots zu entnehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin;
ATC-Code: B01AB01
Heparin medicamentum ist ein hochgereinigtes Na-Mucoidinpolysulfat mit einer an mehreren Stellen des Gerinnungssystems angreifenden, gerinnungshemmenden Wirkung. Für die antikoagulatorische Wirkung ist ein Pentasaccharid verantwortlich, das an hochaffine Bindungsstellen am Antithrombin (AT) bindet. Unfraktioniertes Heparin bildet mit AT und Thrombin (F IIa) ternäre Komplexe, wodurch die normalerweise mit relativ geringer Geschwindigkeit ablaufende Inaktivierung von Thrombin durch AT um etwa das 1000fache beschleunigt wird. Der Heparin-AT-Komplex fördert auch die Inaktivierung von F Xa, IXa, XIa und XIIa. Das Verhältnis der Anti-F Xa-Aktivität zur Anti- F IIa-Aktivität von unfraktioniertem Heparin beträgt 1:1.
In höherer Konzentration bindet Heparin an Heparin-Cofactor II und inaktiviert damit Thrombin durch einen zweiten Mechanismus.
Hochmolekulare Anteile von Heparin können die Funktion von Blutplättchen hemmen.
Darüber hinaus stimuliert Heparin Endothelzellen, bindet unspezifisch an verschiedene Plasma- und Plättchenproteine (z.B. von Willebrand Faktor), hemmt die Proliferation glatter Muskelzellen, aktiviert Osteoklasten und setzt aus der Gefäßwand die Lipoproteinase frei, wodurch die Entfernung der vorwiegend in Chylomikronen enthaltenen exogenen Triglyceride aus dem Plasma beschleunigt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wegen seiner ausgeprägten Polarität und seiner relativ großen Molmasse wird Heparin nur minimal intestinal resorbiert und wird deshalb ausschließlich parenteral angewendet. Der Wirkungseintritt erfolgt nach intravenöser Injektion sofort.

Distribution

Die Plasmaeiweißbindung ist hoch. Heparin wird rasch vom RES aufgenommen, an Endothelzellen und Makrophagen gebunden und depolymerisiert (rascher, saturierbarer Mechanismus).

Die Plasmahalbwertszeit ist dosisabhängig und variiert zwischen 1 Stunde (100 IE/kg) und 2,5 Stunden (400 IE/kg).

Biotransformation

Heparin wird durch Heparinase, vornehmlich in der Leber, abgebaut.

Elimination

Heparin wird renal vorwiegend in metabolisierter Form ausgeschieden (langsamerer, nichtsaturierbarer Mechanismus). Nach intravenöser Verabreichung hoher Dosen werden jedoch bis zu 50% unverändert im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertzeit beträgt 1,5 Stunden bei normaler Nierenfunktion. Nach 8 –12 Stunden fallen die Plasmaspiegel auf unmessbare Werte ab.
Heparin ist nicht dialysierbar.

Linearität/Nichtlinearität

Der antikoagulatorische Effekt von Heparin nach therapeutischen Dosen ist nichtlinear, mit steigenden Dosen steigen Intensität und Dauer des Effekts überproportional an.
Heparin passiert nicht die Plazentaschranke und tritt auch nicht in die Muttermilch über.

Kinetik bei speziellen Patientengruppen

Eine hochgradige Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion kann zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Heparin führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei stark erhöhten Dosierungen hat Heparin zu Blutungen und Hämatomen geführt. In einer 6-Monats-Untersuchung am Hund traten osteoporotische Effekte auf. Die Wundheilung, Heilung von Knochenbrüchen und die Rekalzifizierung des Knochens wird durch Heparin verzögert. Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Heparin wurden nicht durchgeführt. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität und Genotoxizität zeigten keine besondere Gefahr für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h. nahezu „natriumfrei“)
10 mg Benzylalkohol (Konservans) pro ml Aqua ad injectionem

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Verdünnungsmitteln, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas vom Typ I mit Gummistopfen und Bördelkappe aus Aluminium. 5 Durchstechflaschen zu 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Entnahme von Lösung aus dem Behältnis hat unter sterilen Bedingungen zu erfolgen. Nur verwenden, wenn die Lösung klar ist.
Kann mit 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Genehmigung für den Parallelimport

medicamentum pharma GmbH
Allerheiligen 51
8643 Allerheiligen im Mürztal

8. Zulassungsnummer

1–11741-P01

9 Datum der Erteilung der Genehmigung für den Parallelimport / Verlängerung der Genehmigung für den Parallelimport

30. Mai 2014

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.