

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

Weiß 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 AnwendungDosierung**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® 30 000/60 000 Salbe** vorzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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® 30 000/60 000 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 kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Kaliumsorbat (Ph. Eur.) kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) 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

Heparin ist nicht plazentagängig und tritt nicht in die Muttermilch über.

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.

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 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

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. (s. auch 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

Allergische Reaktionen auf Heparin bei perkutaner Anwendung sind sehr selten. Jedoch können in Einzelfällen allergische Reaktionen wie Rötung der Haut und Juckreiz auftreten, die nach Absetzen des Präparates in der Regel rasch verschwinden.

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

Bei Überempfindlichkeit gegen Cetylalkohol oder Kaliumsorbat können allergische Reaktionen an der Haut (z. B. Kontaktdermatitis) auftreten.

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® 30 000 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:
Antivariakosa
ATC-Code: C05BA03

Heparin bildet aufgrund seiner stark anionischen Ladung mit kationischen Eiweißkörpern einen Komplex. Dies gilt insbesondere für Antithrombin III (AT III), ein α_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 vorschrittmäßiger Applikation) ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Starke toxische Effekte traten nach i.m.-Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen 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 Hämatoome 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.) (*Heparin-ratiopharm® 30 000 Salbe*: 1 mg/g und *Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe*: 2 mg/g), Glycerol(mono/di/tri)-alkanoat (C₁₂–C₁₈), Glycerol(mono/di)(palmitat/stearat)-Natriumstearat (95:5), Cetylalkohol (Ph. Eur.), Dexpanthenol, Weißes Vaseline, Parfümöl, Salzsäure, Gereinigtes Wasser.

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 × 40 g Salbe

Heparin-ratiopharm® 60 000 Salbe

Packung mit 100 g Salbe

Packung mit 150 g Salbe

Großpackung mit 10 × 100 g Salbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt