

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Heparin-Rotexmedica**  
**25 000 I.E./5 ml Injektionslösung**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektionslösung enthält:  
Heparin-Natrium (Schweinedarmmucosa)  
5000 I.E.

**Sonstige Bestandteile:**

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Benzylalkohol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung  
Klare, farblose bis leicht gelbliche wässrige Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen
- im Rahmen der 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, Art und Dauer 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 Heparinempfindlichkeit 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.

**Dosierung bei Erwachsenen:**

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.

**Dosierung bei Kindern:**

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 1–2 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 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 Thrombolyse 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 von 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 Thrombolyse 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 Thrombolyse.

Die genaue Dosierung der Heparin-Begleittherapie richtete sich nach der Art des Thrombolytikums und ist entsprechend den Angaben zu den einzelnen Thrombolytika vorzunehmen.

**• Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf****Hämodialyse:**

Individuelle Dosierung je nach Ausfall der Gerinnungsbestimmungen und dem Maschinentyp.

**Herz-Lungen-Maschine:**

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

**Art der Anwendung**

Zur subkutanen und intravenösen Anwendung, als 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-Rotexmedica kann zur intravenösen Infusion mit den in Abschnitt 6.6 genannten Lösungen verdünnt werden.

Zur Verminderung von Lymphabflussstörungen sollte Heparin-Rotexmedica bei Patienten mit operativer Ausräumung von Lymphknoten im Abdominalbereich/Urogenitalbereich am Oberarm appliziert werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Heparin-Rotexmedica darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Heparin oder einen der sonstigen Bestandteile von Heparin-Rotexmedica
- Anamnestisch bekannter heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II oder klinischem Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II unter einer Heparintherapie (z. B. bei Entwicklung einer Thrombozytopenie unter Heparin und/oder Auftreten neuer arterieller und/oder venöser thromboembolischer Komplikationen unter Heparinbehandlung)

- Erkrankungen, die mit einer hämorrhagischen Diathese einhergehen, z.B. Thrombozytopenien, Koagulopathien, schweren Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z.B. Ulcera im Magen- und/oder Darmbereich, Hypertonie (größer als 105 mmHg diastolisch), Hirnblutung, Traumata oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem, Augenoperationen, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Hirnarterienaneurysma, infektiöse Endokarditis
- Abortus imminens
- Spinalanästhesie, Periduralanästhesie, Lumbalpunktion
- Organläsionen, die mit Blutungsneigung einhergehen
- Neugeborenen, insbesondere bei unreifen Frühgeborenen, wegen des Gehaltes an Benzylalkohol.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Heparin-Rotexmedica 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
- bei älteren Patienten, insbesondere bei Frauen
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Fibrinolytika oder oralen Antikoagulanzen, mit Thrombozytenaggregationshemmern (wie z.B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel) und/oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. 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.

Während der Behandlung mit Heparin sind i.m. Injektionen wegen der Gefahr von Hämatomen zu vermeiden.

Treten unter Heparin-Gabe thromboembolische Komplikationen auf, muss differenzialdiagnostisch an eine heparininduzierte 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 organi-

sche 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-Therapie erforderlich.

Regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl zur frühzeitigen Diagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II sollten 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.

Bei längerer Anwendung (Monate) kann sich, vor allem bei Verwendung höherer Dosierungen und hierzu prädisponierten Patienten eine Osteoporose entwickeln oder eine vorbestehende Osteoporose verstärkt werden.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren in seltenen Fällen toxische oder anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (siehe auch Abschnitt 4.8)

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 T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Spiegelmessungen).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

- **Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridam in hohen Dosen), Fibrinolytika, andere Antikoagulanzen (Antarin-Derivate), nicht-steroidale Antiphlogistika (Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon), Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Penicillin in hohen Dosen, Dextrane:** Klinisch bedeutsame Wirkungsverstärkung und erhöhte Blutungsgefahr.
- **Zytostatika:** Können die Heparinwirkung 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 Heparinwirkung 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-Rotexmedica angewendet werden.

- **Basische Arzneimittel (trizyklische Psychopharmaka, Antihistaminika und Chinin):**

Gegenseitige Wirkungsabschwächung durch Salzbildung mit Heparin.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Heparin ist nicht plazentagängig. Es gibt bisher keine Berichte darüber, dass die Anwendung von Heparin in der Schwangerschaft zu Missbildungen führt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben ebenfalls keine Hinweise auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben (siehe Abschnitt 5.3)

Es liegen jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Frühgeburten vor. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen sind bei Schwangeren nicht auszuschließen.

Tägliche hochdosierte Heparin-Gaben über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten können bei Schwangeren das Osteoporoserisiko erhöhen. Heparin sollte nicht länger als 3 Monate im Zusammenhang verabreicht werden.

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).

##### Stillzeit

Heparin geht nicht in die Muttermilch über. Tägliche hochdosierte Heparin-Gaben über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten können bei stillenden Frauen das Osteoporoserisiko erhöhen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Heparin-Rotexmedica können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Bewertung von den Häufigkeitsangaben zu 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**

**Sehr häufig:** In Abhängigkeit von der Heparindosierung vermehrtes Auftreten von Blutungen, insbesondere aus Haut, Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt.

**Häufig:** Zu Beginn der Behandlung, Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I ohne Antikörpervermittlung (Thrombozytenzahl: 100.000–150.000/ $\mu$ l), ohne Thrombose.

**Selten:** Heparin-induzierte, antikörpervermittelte Thrombozytopenie Typ II (Thrombozytenzahl: < 100.000/ $\mu$ l oder einem schnellen Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes), mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien, Verbrauchskoagulopathie, Hautnekrosen, Petechien, Teerstühle. Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin kann vermindert sein.

Bei Patienten ohne Überempfindlichkeit gegen Heparin setzt der Abfall der Blutplättchenzahl meist 6–14 Tage nach Beginn der Heparinbehandlung ein. Bei Patienten mit bereits bestehender Überempfindlichkeit gegen Heparin kann der Abfall der Blutplättchenzahl schon nach wenigen Stunden einsetzen.

**Sehr selten:** kann eine Thrombozytopenie vom Typ II mit einer Verzögerung von mehreren Wochen nach Ende der Heparinbehandlung auftreten. [Spinler S A: New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: Diagnosis and management, J Thromb Thrombolysis 21(1), 17–21, 2006; FDA MedWatch Safety Alert. Heparin Sodium Injection. Dezember 8, 2006]

Sobald eine Thrombozytopenie vom Typ II auftritt, ist Heparin unverzüglich abzusetzen. Weitere Behandlungsmaßnahmen hängen von Art und Schwere der Symptome ab.

Weitere parenterale Heparin-gaben sind absolut kontraindiziert.

### **Erkrankungen des Immunsystems**

**Gelegentlich:** Allergische Reaktionen mit Symptomen, wie: Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Blutdruckabfall. Lokale und generalisierte Hypersensitivität, einschließlich Angio-

ödem, vorübergehende Alopiezie, Hautnekrosen.

**Selten:** Toxische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Benzylalkohol

**Sehr selten:** Auftreten eines anaphylaktischen Schocks, insbesondere bei sensibilisierten Patienten, die früher bereits Heparin erhalten haben.

### **Endokrine Erkrankungen:**

**Selten:** Hypoadosteronismus, verbunden mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose, besonders bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Diabetes mellitus.

### **Gefäßerkrankungen**

**Sehr selten:** Vasospasmen

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

**Sehr häufig:** Anstieg der Serum-Transaminasen (GOT, GPT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Gamma-GT) sowie LDH und Lipase.

### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

**Sehr selten:** Priapismus.

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

**Gelegentlich:** vorübergehende Alopiezie, Hautnekrosen

### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Nach längerer Anwendung (Monate) kann sich, vor allem bei Verwendung höherer Dosierungen insbesondere bei dazu disponierten Patienten, eine Osteoporose entwickeln.

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

**Häufig** lokale Gewebsreaktionen an der Injektionsstelle (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome).

**Sehr selten** Calcinosis am Injektionsort, hauptsächlich bei Patienten mit schwerem Nierenversagen.

### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### **Symptome:**

Blutungen zumeist aus Haut und Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Uro-

genitaltrakt (Epistaxis, Hämaturie, Melaena, 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 Heparinwirkung mit Protamin nach Ausschluss anderer Blutungsursachen (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 Übertitrierung kann Protamin über verschiedene Mechanismen selbst eine verstärkte Blutungsneigung 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, Heparin-Gruppe  
ATC-Code: B01AB01

Heparin ist ein Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäure-Ester und besteht aus Glukosamin-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 700fache 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 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 retikuloendotheliale 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 Potential 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 (Konservierungsmittel), Natriumchlorid, 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

- *im ungeöffneten Originalbehältnis*  
5 Jahre
- *Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses*  
Bei Entnahme unter sterilen Bedingungen kann das angebrochene Behältnis bis zu 4 Wochen aufbewahrt werden. Der Zeitpunkt der Erstentnahme ist auf dem Etikett zu vermerken.

- *Haltbarkeit nach Verdünnung*

Physikalische und chemische Stabilität von Verdünnungen mit den unter Abschnitt 6.6 angegebenen Infusionslösungen wurde über 48 Stunden bei  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sollten Verdünnungen sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet werden, liegen Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise sollten Verdünnungen nicht länger als 24 Stunden bei  $2-8^\circ\text{C}$  gelagert werden, falls sie nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt wurden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Zur Aufbewahrung nach Anbruch und nach Verdünnung siehe Abschnitt 6.3

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit Gummistopfen:

Inhalt: 5 ml

Packungsgrößen:

5 Durchstechflaschen zu 5 ml

25 Durchstechflaschen zu 5 ml

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Haltbarkeit nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

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

- Natriumchlorid 9 mg/ml Infusionslösung,
- Glucose 50 mg/ml Infusionslösung,
- Glucose 100 mg/ml Infusionslösung,
- Ringer-Infusionslösung.

Diese Mischungen sind bei Raumtemperatur während 48 Stunden stabil.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ROTEXMEDICA GmbH  
ARZNEIMITTELWERK  
Bunsenstraße 4 • 22946 Trittau  
Tel. 04154/862-0  
Fax: 04154/862-155

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6391377.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.01.2000/11.01.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt