

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Heparin-ratiopharm® 180 000 Gel
180 000 I.E./100 g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Gel enthalten 180 000 I.E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarmmukosa)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Macrogolglycerolhydroxystearat und Propylenglycol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Klares bis leicht trübes, farbloses bis leicht gelbliches Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur unterstützenden Behandlung bei oberflächlicher Venenentzündung, sofern diese nicht durch Kompression behandelt werden kann.

Primäre therapeutische Maßnahme bei der oberflächlichen Venenentzündung der unteren Extremitäten ist die Kompressionsbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Heparin-ratiopharm® 180 000 Gel 2- bis 3-mal täglich auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

Gel dünn auf die zu behandelnde Körperpartie auftragen und gleichmäßig verteilen.

Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel bei oberflächlicher Venenentzündung 1–2 Wochen.

Hinweis:

Bei Venenentzündungen **Heparin-ratiopharm® 180 000 Gel** nicht einmassieren.

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® 180 000 Gel soll aufgrund seines Alkoholgehaltes nicht auf Schleimhäute, offene oder entzündete Hautstellen (z. B. Sonnenbrand) aufgetragen werden oder mit den Augen in Berührung kommen, da ein brennendes Gefühl entstehen kann.

Bei topisch angewendetem Heparin ist eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut beschrieben, es muss daher bei Verdacht auf thromboembolische Komplika-

tionen differenzialdiagnostisch an das Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II gedacht und die Thrombozytenzahl kontrolliert werden.

Propylenglycol und Macrogolglycerolhydroxystearat können Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bisher bei topischer Anwendung nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Bei der lokalen Anwendung sehr hoher Dosen von mehr als 180 000 I.E./100 g kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

Blut und blutbildendes System

Bei topischer Anwendung von Dosierungen ab 180 000 I.E./100 g kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen; Hämatome können sich verstärken.

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 Heparin-Anwendung bisher nicht berichtet worden. Da aber eine Pene-

tration durch die gesunde Haut beschrieben wurde, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Erhöhte Aufmerksamkeit ist daher angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

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**a) Symptome einer Überdosierung**

Bei topischer Anwendung von **Heparin-ratiopharm® 180 000 Gel** können Hämatome verstärkt werden und sich die Blutungsneigung erhöhen.

Bei versehentlicher oraler Einnahme von **Heparin-ratiopharm® 180 000 Gel** sind Überdosierungserscheinungen nicht zu erwarten, da Heparin enteral kaum resorbiert wird.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Nach topischer Überdosierung Absetzen der Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivarikosa

ATC-Code: C05BA03

Heparin bildet aufgrund seiner stark anionischen Ladung mit kationischen Eiweißkörpern einen Komplex. Dies gilt insbesondere für Antithrombin III (AT III), ein α_2 -Globulin, dessen Inhibitor-Reaktionsgeschwindigkeit dadurch um ein Vielfaches erhöht wird. Somit besitzt Heparin eine Katalysatorfunk-

tion, 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, XIa, 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 min 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 unverändertem Heparin und niedermolekularen Spaltprodukten, u. U. noch mit einer geringen gerinnungsphysiologischen Aktivität.

Heparin passiert weder die Plazentaschranke, noch geht es 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 topischer Anwendung von Dosierungen bis zu 150 000 I.E./100 g werden systemisch-therapeutisch wirksame Konzentrationen nicht erreicht.

Nach topischer Anwendung sehr hoher Dosen von mehr als 180 000 I.E./100 g können systemische Konzentrationen erreicht werden, die zu einer erhöhten Blutungsneigung führen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

• Akute Toxizität

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

• Chronische Toxizität

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

• Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

In-vitro- und *In-vivo-*Untersuchungen auf gentoxische Wirkungen haben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben. Untersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

• Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980, Trometamol, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Propylenglycol, Propan-2-ol (Ph. Eur.), Lavendelöl, Citronellöl, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 100 g Gel

Packung mit 150 g Gel

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

6892429.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. April 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt