

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Heparin AL Gel 30.000
(Gel zu 30.000 I.E. pro 100 g)

Heparin AL Gel 50.000
(Gel zu 50.000 I.E. pro 100 g)

Heparin AL Salbe 30.000
(Salbe zu 30.000 I.E. pro 100 g)

Heparin AL Salbe 50.000
(Salbe zu 50.000 I.E. pro 100 g)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Heparin AL Gel 30.000
100 g Gel enthalten 0,15 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entspr. 30.000 I.E.

Heparin AL Gel 50.000
100 g Gel enthalten 0,25 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entspr. 50.000 I.E.

Heparin AL Salbe 30.000
100 g Salbe enthalten 0,15 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entspr. 30.000 I.E.

Heparin AL Salbe 50.000
100 g Salbe enthalten 0,25 g Heparin-Natrium (Mucosa vom Schwein), entspr. 50.000 I.E.

Sonstige Bestandteile:
Heparin AL Salbe 30.000
Heparin AL Salbe 50.000
Enthält Cetylstearylalkohol, Propylenglykol, Sorbinsäure und Kaliumsorbat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Heparin AL Gel 30.000
Heparin AL Gel 50.000
Klares, farbloses Gel

Heparin AL Salbe 30.000
Heparin AL Salbe 50.000
Weiße Salbe

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei:

- akuten Schwellungszuständen nach stumpfen Traumen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Dosierung, Art der Anwendung

2- bis 3-mal täglich auf das Erkrankungsgebiet auftragen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist auf maximal 10 Tage zu begrenzen.

4.3 Gegenanzeigen

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

- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) durch Heparin
- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Heparin AL soll nicht auf offenen Wunden und/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.

Während der Behandlung mit Heparin sind Spritzen in den Muskel wegen der Gefahr von Blutergüssen (Hämatomen) zu vermeiden.

Zusätzlich für Heparin AL Salbe 30.000 Heparin AL Salbe 50.000
Propylenglykol kann Hautreizungen hervorrufen.

Sorbinsäure und Kaliumsorbat können örtlich begrenzte Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Zusätzlich für Heparin AL Gel 30.000 Heparin AL Gel 50.000

Heparin AL Gel soll aufgrund des 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bei topischer Anwendung nicht bekannt, können jedoch insbesondere bei längerer Anwendung nicht ausgeschlossen werden, da eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut beschrieben ist.

Insbesondere bei Arzneimitteln, die in die Blutgerinnung eingreifen, wie

- Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol in hohen Dosen)
 - Fibrinolytika, andere Antikoaganzien (Cumarin-Derivate)
 - nicht-steroidale Antiphlogistika (Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon)
 - Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten
 - Penicillin in hohen Dosen und
 - Dextrane,
- kann ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Hämatome können gehäuft auftreten oder verstärkt werden.

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. Über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Todgeburten bei systemischer Gabe wird berichtet. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Kom-

plikationen bei Schwangeren sind nicht auszuschließen.

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

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Bei 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

Nicht bekannt: Ein Auftreten von Heparin-induzierter, antikörpervermittelter Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II, Thrombozytenzahl < 100 000/µl oder einem schnellen Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Ausgangswertes), mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien), ist bei topischer Heparinanwendung nicht berichtet worden. Da aber eine Penetration durch die gesunde Haut beschrieben wurde, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Erhöhte Aufmerksamkeit ist daher angezeigt. (siehe auch 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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 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, jedem 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

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist keine Überdosierung bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Heparine oder Heparinoide zur topischen Anwendung
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 (II a), sondern auch die aktivierten Faktoren XII a, IX a, X a 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 Cofaktor eine saltartige Bindung, aus der Heparin bei Degranulation der Mastzellen durch Histaminliberatoren freigesetzt wird. Weiterhin hemmt bzw. aktiviert Heparin als Makroanion eine Reihe von Fermentsystemen, z.B. die Hyaluronidase, Histaminase und 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 unverändertem Heparin und niedermolekularen Spaltprodukten mit einer u. U. noch geringen gerinnungsphysiologischen Aktivität.

Heparin passiert nicht die Plazentaschranke.

Oral verabreichtes Heparin wird kaum resorbiert.

Eine Penetration von Heparin durch die gesunde Haut ist für Dosierungen ab 300 I.E./g dosisabhängig beschrieben. Nach Anwendung auf der Haut werden keine systemisch-therapeutisch wirksamen Konzentrationen erwartet.

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. Starke toxische Effekte traten nach *i.m.* Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen auf.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial wurden nicht durchgeführt. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf gentoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial 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

Heparin AL Gel 30.000

Heparin AL Gel 50.000

Poly(oxyethylen)-6-glycerolmono/dialkanoat (C₈–C₁₀), Levomenthol, Natriumedetat, Polyacrylsäure, Polysorbat 80, Propan-2-ol, Sorbitol, 2,2',2''-Nitrilotriethanol, Latschenkiefernöl, Kiefernadelöl, gereinigtes Wasser.

Heparin AL Salbe 30.000

Heparin AL Salbe 50.000

Cetylstearylalkohol, Citronensäure, Natriumedetat, Levomenthol, mittelkettige Triglyceride, Oleyloleat, Palmitoylascorbinsäure, Propylenglycol, Parfümöl Sport PH, α -Tocopherol, gereinigtes Wasser, Sorbinsäure und Kaliumsorbat als Konservierungsmittel.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Heparin AL Gel 30.000

Heparin AL Gel 50.000

3 Jahre.

Nach Anbruch ist Heparin AL Gel 30.000/50.000 bei sachgerechter Aufbewahrung 6 Monate haltbar.

Heparin AL Salbe 30.000

Heparin AL Salbe 50.000

5 Jahre.

Nach Anbruch ist Heparin AL Salbe 30.000 bei sachgerechter Aufbewahrung 12 Monate haltbar.

Nach Anbruch ist Heparin AL Salbe 50.000 bei sachgerechter Aufbewahrung 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Heparin AL Gel

Aluminiumtube mit Polyethylen-Schraubverschluss
Originalpackung mit 40 g und 100 g Gel

Heparin AL Salbe

Aluminiumtube mit Polyethylen-Schraubverschluss
Originalpackung mit 40 g und 100 g Salbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

6081889.01.01.
6081889.00.01
6081889.01.00
6081889.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Heparin AL Gel 30.000/50.000
21.03.1997/27.01.2014

Heparin AL Salbe 30.000/50.000
15.04.1997/27.01.2014

10. Stand der Information

Januar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin