

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

- Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®*  
(Ampullen/Fertigspritzen)
- Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*  
(Fertigspritzen)
- Heparin-Natrium-20 000-ratiopharm®*  
(Ampullen)
- Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®*  
(Durchstechflaschen)
- Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*  
(Durchstechflaschen)

Wirkstoff: Heparin-Natrium

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Apothekenpflichtig

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Antikoagulantien

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**

*Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®*  
1 Ampulle/Fertigspritze zu 0,2 ml Injektionslösung enthält 5 000 I. E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarm-Mucosa).

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*  
1 Fertigspritze zu 0,3 ml Injektionslösung enthält 7 500 I. E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarm-Mucosa).

*Heparin-Natrium-20 000-ratiopharm®*  
1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 20 000 I. E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarm-Mucosa).

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®*  
1 Durchstechflasche zu 5 ml Injektionslösung enthält 25 000 I. E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarm-Mucosa).

*Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*  
1 Durchstechflasche zu 10 ml Injektionslösung enthält 250 000 I. E. Heparin-Natrium (aus Schweinedarm-Mucosa).

**3.3 Sonstige Bestandteile**

*Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®*  
*Heparin-Natrium-20 000-ratiopharm®*  
Wasser für Injektionszwecke.

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*  
Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid.

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®*  
Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Benzylalkohol (50 mg/5 ml).

*Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*  
Benzylalkohol (100 mg/10 ml), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Hinweis:

*Heparin-Natrium-25 000 / 250 000-ratiopharm®* enthält Benzylalkohol.

**4. Anwendungsgebiete**

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*  
– Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen

*Heparin-Natrium-5 000/20 000/25 000/250 000-ratiopharm®*  
– 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)

Hinweis:

Die *Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®* Fertigspritzen sind zur bei der Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen anzuwenden.

**5. Gegenanzeigen**

*Heparin-Natrium-5 000 / 20 000 / 25 000 / 250 000-ratiopharm®* bzw. *Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS* darf nicht angewendet werden bei:

absolute Gegenanzeigen

- Heparinallergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Bestandteile dieser Arzneimittel
- aktuelle oder aus der Anamnese bekannte allergisch bedingte Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin
- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen, z. B.
  - hämorrhagische Diathese
  - Mangel an Gerinnungsfaktoren (Ausnahme: Verbrauchskoagulopathie in der hyperkoagulatorischen Phase)
  - schwere Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen
  - schwere Thrombozytopenie
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z. B.
  - Ulzera im Magen- und/oder Darmbereich
  - Hypertonie (> 105 mmHg diastolisch)
  - Hirnblutung
  - Traumata oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem
  - Augenoperationen
  - Retinopathien, Glaskörperblutungen
  - Hirnarterienaneurysma
- subakute bakterielle Endokarditis
- Abortus imminens
- Spinalanästhesie, Periduralanästhesie, Lumbalpunktion bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel in höheren Dosen als 15 000 I. E. pro Tag als subkutane bzw. intravenöse Gabe (siehe unter 8. „Warnhinweise“)

Hinweis:

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®* und *Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®* dürfen wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden.

relative Gegenanzeigen

- Verdacht auf Malignom mit Blutungsneigung
- Nieren- und Harnleitersteine
- chronischer Alkoholismus

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- während der Schwangerschaft, insbesondere bei längerer Anwendung (siehe unter „Anwendungen in der Schwangerschaft und Stillzeit“)

- bei älteren Patienten, insbesondere bei Frauen
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Fibrinolytika oder oralen Antikoagulantien, mit Thrombozytenaggregationshemmern (wie z. B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel) und/oder Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen. Die Serum-Kalium-Spiegel sollten bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhtem Risiko für erhöhte Serum-Kalium-Spiegel wie Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Einnahme von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen) kontrolliert werden.

Eine Kontrazeption sollte mit allen Frauen im gebärfähigen Alter diskutiert werden, die auf eine Heparinabgabe angewiesen sind (siehe nachfolgenden Absatz und unter 14. „Sonstige Hinweise“).

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit**

Heparin ist nicht plazentagängig und tritt nicht in die Muttermilch über. Es gibt bisher keine Berichte darüber, dass die Anwendung von Heparin in der Schwangerschaft zu Missbildungen führt. Über ein erhöhtes Risiko von Aborten und Totgeburten wird berichtet. Behandlungs- oder krankheitsbedingte Komplikationen bei Schwangeren sind nicht auszuschließen.

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulantien behandelt werden, absolut kontraindiziert.

**6. Nebenwirkungen**

In Abhängigkeit von der Heparin-Dosierung muss mit einem vermehrten Auftreten von Blutungen, insbesondere aus Haut, Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt gerechnet werden.

Gelegentlich tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100 000 und 150 000/µl auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten werden Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100 000/µl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Die schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins vermindert sein (Heparintoleranz).

# Heparin-Natrium-ratiopharm®

In solchen Fällen ist *Heparin-Natrium-5 000 / 20 000 / 25 000 / 250 000-ratiopharm®* bzw. *Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS* sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine Heparin-haltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen. Hinweis zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe unter 14. „Sonstige Hinweise“.

Häufig wird ein Anstieg der Serum-Transaminasen (GOT, GPT), der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Gamma-GT) sowie der LDH und Lipase beobachtet, der zumeist nach Absetzen der Heparinbehandlung reversibel und klinisch nicht bedeutsam ist.

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Heparin sowie anaphylaktische Reaktionen sind selten.

In Einzelfällen wurde das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks beschrieben. Dies ist besonders bei Patienten zu beachten, die früher bereits Heparin erhalten haben.

Allergische Reaktionen beinhalten Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Blutdruckabfall.

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

Selten kann eine zumindest vorübergehende Alopezie (Haarausfall) auftreten. Nach Absetzen der Heparinmedikation tritt der Haarwuchs meistens spontan in absehbarer Zeit wieder ein.

In sehr seltenen Fällen kann Heparin einen Hypoaldosteronismus verbunden mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose besonders bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Diabetes mellitus induzieren.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten von Priapismus und Vasospasmen berichtet.

Lokale Gewebsreaktionen (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome) an der Injektionsstelle werden gelegentlich beobachtet.

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®* und *Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*:

Selten können aufgrund des Gehaltes an Benzylalkohol Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

## 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Substanzen, die die Blutgerinnung beeinflussen, können zu einer verstärkten Blutungsneigung führen (z. B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten, Cumarin-Derivate, Fibrinolytika, Dipyridamol, Dextrane, hochdosierte Penicillin-Therapie). Eine Wirkungsverstärkung von Heparin bei gleichzeitiger Gabe von nicht steroidalen Antiphlogistika (z. B. Phenylbutazon, Indometacin, Sulfinpyrazon) ist möglich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von basischen Arzneimitteln wie z. B. trizyklischen Psychopharmaka, Antihistaminika und Chinin kann es durch Salzbildung mit Heparin zu einem gegenseitigen Wirkungsverlust kommen.

Unter intravenöser Glyceroltrinitratinfusion kann es zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin kommen. Nach Absetzen von Glyceroltrinitrat kann es zu einem sprunghaften Anstieg der aPTT kommen. Engmaschige Kontrollen der aPTT und eine Dosisanpassung von Heparin sind bei gleichzeitiger Infusion von Glyceroltrinitrat notwendig.

Durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung kann eine Wirkungsverstärkung, z. B. von Propranolol, auftreten.

Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit *Heparin-Natrium-5 000 / 20 000 / 25 000 / 250 000-ratiopharm®* bzw. *Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS* angewendet werden.

Zusätzlich zeigt Heparin zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, deren klinische Bedeutung unterschiedlich beurteilt wird.

## 8. Warnhinweise

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

Patienten unter Heparintherapie (über 22 500 I. E./Tag) sollten keiner Verletzungsgefahr ausgesetzt werden.

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®* und *Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®* dürfen wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden.

Bei Säuglingen, Kindern und Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist eine sorgfältige Überwachung und Kontrolle der Gerinnungswerte erforderlich; dies gilt auch für Thromboembolienprophylaxe („low-dose“-Behandlung).

Für unfraktionierte wie auch für fraktionierte, niedermolekulare Heparine wurde, insbesondere bei intravenöser Applikation bzw. bei Applikation höherer Dosen als zur „low-dose“-Thromboembolienprophylaxe empfohlen (über 15 000 I. E. unfraktioniertes Heparin pro Tag s.c. hinaus), im zeitlichen Zusammenhang mit einer Spinal- oder Periduralanästhesie in Einzelfällen über das Auftreten von spinalen und periduralen Hämatomen berichtet. Diese können zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung bis hin zu langdauernder oder permanenter Paralyse führen. *Heparin-Natrium-5 000 / 20 000 / 25 000 / 250 000-ratiopharm®* bzw. *Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS* soll deshalb bei geplanten oder bereits durchgeführten rückenmarknahen Anästhesieverfahren erst nach eingehender individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden und ausschließlich in der zur Thromboseprophylaxe empfohlenen Dosierung (max. 15 000 I. E. unfraktioniertes Heparin pro Tag s.c.) eingesetzt werden.

Entsprechend einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin soll zur Sicherheit ein punktionsfreies Intervall von 4 Stunden zwischen letzter Gabe von *Heparin-Natrium-5 000 / 20 000 / 25 000 / 250 000-ratiopharm®* bzw. *Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS* in prophylaktischer Dosierung („low-dose“) und der Neuanlage bzw. dem Entfernen eines Spinal-/Periduralkatheters eingehalten werden. Danach soll eine erneute Gabe von niedrig dosiertem *Heparin-Natrium-5 000 / 20 000 / 25 000 / 250 000-ratiopharm®* bzw. *Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS* frühestens nach 1 Stunde erfolgen.

Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarknahen Anästhesieverfahrens sorgfältig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle zu achten ist. Bei klinischem Verdacht auf ein rückenmarknahes Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

## 9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Wegen der Gefahr physikalisch-chemischer Inkompatibilitäten darf Heparin nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln in einer Spritze aufgezogen oder in einer Infusion verabreicht werden.

## 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Heparin muss individuell dosiert werden!

Die Dosierung ist abhängig von den Gerinnungswerten, 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.

### ● Thromboembolienprophylaxe („low-dose“-Behandlung)

Zur Thromboembolienprophylaxe empfiehlt sich die subkutane Injektion.

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*/die Fertigspritze *Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®* enthalten 7 500 I. E. bzw. 5 000 I. E. Heparin und sind daher nur für die subkutane Gabe dieser Einzeldosen geeignet.

Allgemeine Dosierungsempfehlung für die Thromboembolienprophylaxe:

– Prä- und postoperative Thromboembolienprophylaxe:

Präoperativ 5 000–7 500 I. E. subkutan ca. 2 h vor der Operation.

Postoperativ in Abhängigkeit vom Thromboserisiko in der Regel 5 000 I. E. subkutan alle 8–12 h oder 7 500 I. E. subkutan alle 12 h 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 im Allgemeinen 5 000 I. E. subkutan alle 8–12 h oder 7 500 I. E. subkutan alle 12 h.  
Die Dosierung muss dem Thromboserisiko und dem Aktivitätsgrad des Gerinnungssystems angepasst werden und lässt sich durch Gerinnungskontrollen festlegen.

*Heparin-Natrium-5 000/20 000/25 000/250 000-ratiopharm®* zusätzlich:

- Im Rahmen der Therapie von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen

Bei bestehenden Gerinnseln in Blutgefäßen empfiehlt sich die kontinuierliche intravenöse Verabreichung.

Dosierung für Erwachsene:

Im Allgemeinen einleitend 5 000 I. E. Heparin als Bolus intravenös, gefolgt von einer fortlaufenden Infusion mit 1 000 I. E. Heparin-Natrium pro Std. mittels Perfusor.

Dosierung im Kindesalter:

Initial 50 I. E./kg KG, anschließend 20 I. E./kg KG pro Std.

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 h).

Eine engmaschige Therapiekontrolle unter Bestimmung der Gerinnungswerte ist in jedem Fall unbedingt erforderlich. Therapieüberwachung und Dosisanpassung erfolgen im Allgemeinen anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), die in der Regel um das 1,5–2,5fache der Norm erhöht werden sollte.

Empfohlen werden Kontrollen der aPTT bei kontinuierlicher intravenöser Heparin-gabe 1–2 h, 6 h, 12 h und 24 h nach Therapiebeginn und bei subkutaner Applikation 6 h 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 1000 I. E. Heparin-Natrium pro Stunde. Die Dosierung sollte entsprechend der aPTT-Werte adjustiert werden, wobei eine Verlängerung der aPTT auf das 1,5–2,5fache des Ausgangswertes erreicht werden sollte (möglichst innerhalb der ersten 24 h).  
Die Behandlung sollte über mindestens 4 Tage erfolgen bzw. sollte so lange fortgesetzt werden, bis eine ausreichende orale Antikoagulation erreicht worden ist.

- Im Rahmen der Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Non Q-Wave Myocardinfarktes  
Im Allgemeinen 5 000 I. E. Heparin-Natrium intravenös als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 1 000 I. E. pro Std. Die Dosis richtet sich nach der aPTT, die auf das 1,5–2fache des Normalwertes verlängert sein sollte.  
Heparin sollte über mindestens 48 h gegeben werden.

- Als Begleittherapie bei Thrombolyse mit fibrin-spezifischen Thrombolytika (z. B. r-tPA) zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes  
Initial 5 000 I. E. Heparin-Natrium intravenös als Bolus, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 1 000 I. E. pro Std. Die Infusion sollte gemäß den aPTT-Werten auf eine Verlängerung des Ausgangswertes um das 1,5–2,5fache eingestellt werden.  
Heparin sollte über 48 h gegeben werden.

Bei Thrombolyse mit nicht fibrin-spezifischen Thrombolytika (z. B. Streptokinasen) können auch subkutan 12 500 I. E. Heparin-Natrium alle 12 h gegeben werden, beginnend 4 h nach Thrombolyse.

Die genaue Dosierung der Heparin-Begleittherapie richtet sich nach der Art des Thrombolytikums und ist entsprechend den Angaben zu den einzelnen Thrombolytika vorzunehmen. Auf eine genaue Kontrolle des Gerinnungsstatus ist in jedem Fall zu achten.

- Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf

#### Herz-Lungen-Maschine

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

#### Hämodialyse

Individuelle Dosierung je nach Ausfall der Gerinnungsbestimmungen und dem Maschinentyp.

Hinweis:

Zur Bestimmung der Gerinnungswerte muss das Blut sofort abzentrifugiert werden.

## 11. Art und Dauer der Anwendung

*Heparin-Natrium-5 000/20 000/25 000/250 000-ratiopharm®*

Zur subkutanen und intravenösen Injektion oder zur intravenösen Infusion nach Verdünnen.

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*

Zur subkutanen Injektion.

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®* und *Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®* erweisen sich über 24 Stunden stabil mit folgenden Infusionslösungen:

Kochsalzlösung 0,9 % (Thomae), Glukose 5/10 % (Thomae), Ringerlösung (Pfrimmer), Ringerlactatösung (Thomae), Normofundin® (Braun), Sterofundin® (Braun), Jonosteril® (Fresenius), Tutofusin® (Pfrimmer), Thomae-jonin® (Thomae).

- Handhabung der Ampullen  
Nach Aufziehen des Ampulleninhaltes in eine Spritze wird eine frische, feine Injektionsnadel auf die Spritze aufgesetzt. Die subkutane Injektion der Lösung erfolgt wie unten unter „Verabreichung der subkutanen Injektion“ beschrieben.

Hinweis:

Wegen der erforderlichen Dosierungsgenauigkeit bitte ausschließlich sehr fein graduierte, tottraumfreie Einmalspritzen verwenden!

- Handhabung der Fertigspritzen  
Schutzkappe von der Fertigspritze parallel zur Spritzenachse entfernen.  
Luftblase nicht entfernen (sie sorgt für eine vollständige Entleerung der Fertigspritze).

**Verabreichung der subkutanen 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 in den Stichkanal zu einem oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reizung führen kann.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Regelmäßige Kontrollen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) sowie der Thrombozytenwerte (siehe auch unter 14. „Sonstige Hinweise“) sind bei der Heparintherapie erforderlich.

## 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

### a) Symptome einer Überdosierung

Blutungen zumeist aus Haut und Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt [Epistaxis (Nasenbluten), Hämaturie, Meläna, Hämatoeme, Petechien] Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits oder andere Symptome können Zeichen einer okkulten Blutung sein.

### b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei leichten Blutungen ggf. Reduzierung der Heparin-Dosis. Bei mäßigen, vital nicht bedrohlichen Blutungen Unterbrechen der Heparintherapie.

Bei ernsteren, vital bedrohlichen Blutungen, wenn andere Blutungsursachen (z. B. Verbrauchskoagulopathie, Faktorenmangel) ausgeschlossen wurden, und die Blutung auf die Heparindosis zurückzuführen ist, kann die Wirkung von Heparin mit Protamin aufgehoben werden. Protamin soll nur bei lebensbedrohlichen Blutungen verabreicht werden, da bei vollständiger Neutralisierung des Heparins Thrombosegefahr besteht.

Daneben muss unter intensivmedizinischen Bedingungen eine Überwachung und ggf. Korrektur der vitalen Parameter, Bluttransfusionen, Volumenersatz und ggf. Kreislauftherapie mit Katecholaminen erfolgen. 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 neutra-

lisiert 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 h nach der intravenösen Verabreichung nur 25 %. Bei Überitrierung kann Protamin die Fibrinolyse aktivieren und dann selbst eine verstärkte Blutungsbereitschaft verursachen. Bei zu rascher i.v.-Injektion des Protamins kann es zu Blutdruckabfall, Bradykardie, Dyspnoe und unangenehmen Sensationen kommen. Protamin wird rascher aus dem Blut eliminiert als Heparin. Die Wirkung der Neutralisation muss durch Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder Thrombinzeit überprüft werden. Heparin ist nicht dialysierbar.

### 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

#### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Heparin ist ein Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäureester 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 III (AT III) zu, das durch seine Komplexbildung mit Heparin ca. 700fach aktiviert wird.

Aktiviertes AT III bewirkt eine Hemmung von Serinproteasen, zu denen die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, Xa, VIIa und IIa gehören. VIIa ist relativ unempfindlich, IIa (Thrombin) jedoch besonders stark empfindlich für die Wirkung des Heparin-AT III-Komplexes. Bereits niedrige Heparin-Dosen beschleunigen die Geschwindigkeit mit der AT III den Faktor IIa (Thrombin) und Xa inaktiviert. So erklärt sich die prophylaktische Wirkung von niedrig dosiertem („low-dose“) Heparin zur Vorbeugung von thromboembolischen Erkrankungen. Die gerinnungshemmende Wirkung ist von der AT III- und Fibrinogenkonzentration abhängig. Hohe Heparindosen inaktivieren zusätzlich im Überschuss gebildetes Thrombin und verhindern so die Entstehung von Fibrin aus Fibrinogen. Heparin beeinflusst Thrombozytenfunktionen.

#### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

##### ● Lokale Verträglichkeit

Die Toxizität von Heparin bei topischer Anwendung ist außerordentlich gering und hängt im Wesentlichen vom Reinheitsgrad ab. Bei hohen Konzentrationen (180 000 I. E./100 g) können Hämatome verstärkt werden.

##### ● Akute Toxizität

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

##### ● Chronische/Subchronische 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 Hämatome auf.

Osteoporotische Effekte traten in einer 6-Monatsuntersuchung am Hund auf. Die Wundheilung, die Heilung von Knochenbrüchen und die Recalcifizierung des Knochens wird im Tierversuch durch Heparin verzögert.

##### ● Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt. Aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen auf gentoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben. Zur Mutagenität und zur Kanzerogenität von Heparin bei topischer Anwendung liegt kein Erkenntnismaterial vor.

##### ● Reproduktionstoxizität

Heparin passiert nicht die Plazenta. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben. Zur Reproduktionstoxizität von Heparin bei topischer Anwendung liegt kein Erkenntnismaterial vor.

#### 13.3 Pharmakokinetik

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 20–30 min. Die interindividuelle Halbwertszeit ist sehr variabel, die mittlere Halbwertszeit wird mit 90–120 min angegeben und ist abhängig von der Dosis und der Funktion von Leber und Nieren, sowie dem Krankheitsbild. Heparin wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (LDL, Globuline [insbesondere AT III] 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 Heparinausscheidung erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion.

#### 14. Sonstige Hinweise

- Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollen – vor Beginn der Heparin-gabe  
– am 1. Tag nach Beginn der Heparin-gabe und  
– anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3–4 Tage erfolgen.  
– Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Heparin-gabe empfohlen.

Heparin kann zahlreiche Laboruntersuchungen verfälschen, z. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit, Erythrozyten-Resistenz und Komplementbindungsteste.

Heparin kann die Prothrombinzeit beeinflussen; dies ist bei der Einstellung auf Cumarinderivate zu beachten. Unter Heparintherapie können Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen verfälscht werden (z. B. fälschlich hohe T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Spiegelmessungen).

#### Anwendung in der Schwangerschaft

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulation behandelt werden, absolut kontraindiziert. Die gerinnungshemmende Therapie ist bei Blutungsneigung, wie z. B. bei Abortus imminens kontraindiziert. Umstritten ist in der Schwangerschaft die akute Behandlung mit Heparin bei disseminierter intravasaler Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie, wie z. B. bei vorzeitiger Plazentalösung; hier werden heute synthetische Antifibrinolytika eingesetzt. Auch der Wert der Langzeitbehandlung mit Heparin bei Schwangeren zur Verhinderung von Fibrinniederschlägen in der Plazenta zur Vorbeugung der intrauterinen Mangelentwicklung wird angezweifelt. Heparin sollte nicht länger als 3 Monate im Zusammenhang verabreicht werden. Während der Geburt sollte die tägliche Dosis 15 000 I. E. nicht überschreiten.

#### 15. Dauer der Haltbarkeit

*Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®*  
*Heparin-Natrium-20 000-ratiopharm®*  
*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®*  
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*  
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 18 Monate.

*Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*  
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®* ist nach Anbruch 1 Woche haltbar.  
*Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®* ist nach Anbruch 2 Wochen haltbar.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

#### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

*Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*  
Nicht über 30 °C lagern!

Die Injektionslösung kann sich nach längerer Lagerung dunkler färben, die therapeutische Wirkung wird dadurch nicht beeinträchtigt.

#### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

*Heparin-Natrium-5 000-ratiopharm®*  
OP mit 5 Ampullen zu 0,2 ml Injektionslösung [N1]  
OP mit 20 Ampullen zu 0,2 ml Injektionslösung [N2]  
OP mit 10 Fertigspritzen zu 0,2 ml Injektionslösung [N1]  
OP mit 25 Fertigspritzen zu 0,2 ml Injektionslösung [N2]

*Heparin-Natrium-7 500-ratiopharm® FS*  
OP mit 10 Fertigspritzen zu 0,3 ml Injektionslösung [N1]  
OP mit 25 Fertigspritzen zu 0,3 ml Injektionslösung [N2]

*Heparin-Natrium-20 000-ratiopharm®*OP mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektions-  
lösung  N1*Heparin-Natrium-25 000-ratiopharm®*OP mit 5 Durchstechflaschen zu 5 ml Injek-  
tionslösung  N1*Heparin-Natrium-250 000-ratiopharm®*OP mit 5 Durchstechflaschen zu 10 ml Injek-  
tionslösung  N1**18. Stand der Information**

Juli 2001

**19. Name oder Firma und Anschrift  
des pharmazeutischen  
Unternehmers***Korrespondenz:*  
ratiopharm GmbH  
89070 Ulm*Lieferanschrift:*  
ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 UlmTelefon: (07 31) 4 02 02  
Telefax: (07 31) 4 02 73 30

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V. FachInfo-ServicePostfach 12 55  
88322 Aulendorf