

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie Sicherheitsspritze*
Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält:
8000 I.E. anti-Xa Certoparin-Natrium (bezogen auf niedermolekulares Heparin zur Wertbestimmung BRS).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung zur subkutanen Anwendung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie tiefer Venenthrombosen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Mono-Embolex Therapie wird zweimal täglich (alle 12 Stunden) subkutan injiziert, und zwar jeweils der gesamte Inhalt einer Fertigspritze (8000 I.E. anti-Xa).

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit Mono-Embolex Therapie soll ca. 10–14 Tage betragen. Überlappend wird zwischen dem siebten und zehnten Behandlungstag mit der Gabe von oralen Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) begonnen. Die Behandlung mit Mono-Embolex Therapie soll so lange fortgesetzt werden, bis ein INR-Wert von 2–3 an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen erreicht ist.

Art der Anwendung

Mono-Embolex Therapie wird subkutan injiziert, in der Regel in die Bauchfalte. Bei Bedarf kann die subkutane Injektion auch an anderen Stellen erfolgen, z.B. an der Außenseite des Oberschenkels. Eine eventuell vorhandene kleine Luftblase braucht nach dem Abnehmen der Nadelschutzkappe nicht entfernt zu werden. Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen ist vor der Injektion durch Abschütteln zu entfernen, da es sonst zu einem oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reizung kommen kann.

Zur Injektion wird eine Hautfalte zwischen Nabel und Beckenkamm (Crista iliaca) angehoben (nicht pressen!) und die Nadel senkrecht und vollständig eingestochen ohne zu aspirieren. Die Hautfalte darf während der subkutanen Injektion nicht gelockert werden.

Mono-Embolex Therapie darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Das automatische Sicherheitssystem der Mono-Embolex Therapie Sicherheitsspritzen soll verhindern, dass es nach der Injektion unbeabsichtigt zu Verletzungen kommt.

Das Sicherheitssystem wird am Ende der Injektion automatisch ausgelöst, sobald der Inhalt der Spritze vollständig injiziert wurde. Spritze und Nadel werden dann selbsttätig in das Innere des Sicherheitssystems zurückgezogen.

Hinweis

Verschiedene niedermolekulare Heparine sind nicht notwendigerweise gleichwertig. Deshalb sollten jeweils die spezifische Dosierungsanleitung und die Hinweise für die Anwendung beachtet werden.

Anwendung bei Kindern

Über die Anwendung bei Kindern liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Mono-Embolex Therapie darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Certoparin-Natrium und/oder Heparin,
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie Typ II auf Heparin,
- blutenden Magen-Darm-Ulzera oder floridem Magengeschwür innerhalb der letzten vier Wochen,
- kürzlich zurückliegenden oder aktiven Blutungsprozessen (z.B. gastrointestinaler Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstiger anormaler Blutung),
- klinisch relevanten Gerinnungsstörungen mit bekannter Blutungsneigung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder in der Vergangenheit bzw. bei einem klinischen Zustand, der während der vorgesehenen Behandlung ein erhöhtes Blutungsrisiko erwarten lässt (z.B. Mangel an Gerinnungsfaktoren, Verbrauchskoagulopathie, schwerer Thrombozytopenie),
- akutem hämorrhagischem Schlaganfall oder Verdacht auf hämorrhagischen Schlaganfall, intrakraniellen Blutungen oder zerebralem Aneurysma,
- kürzlich zurückliegenden (z.B. innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung) Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem,
- gleichzeitiger Durchführung einer Spinal-, Peridural-, Epiduralanästhesie oder einer Lumbalpunktion,
- vaskulären Retinopathien, Glaskörperblutungen oder anderen intraokularen Blutungen,
- nach Operationen mit fortbestehendem hohem Blutungsrisiko,
- Endokarditis,
- unkontrollierbarer schwerer Hypertonie,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- Abortus imminens oder Abort.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mono-Embolex Therapie darf nicht intramuskulär injiziert werden.

Da für Patienten unter 60 kg Körpergewicht nur wenige Daten vorliegen und zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet wurde, sollten diese Patienten besonders sorgfältig überwacht werden.

Mono-Embolex Therapie sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Störungen der Thrombozytenfunktion, Thrombozytopenie,
- peptischen Ulzera in der Vorgeschichte,
- Verdacht auf Malignome mit Blutungsneigung,
- Nieren- und Harnleitersteinen,
- gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure, anderen nicht steroidal Antirheumatika, Ticlopidin, Clopidogrel und anderen Thrombozytenfunktionshemmern, da bei der gleichzeitigen Behandlung mit NSAID oder Thrombozytenfunktionshemmern eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet wurde,
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen. Die Serum-Kalium-Spiegel sollten bei Risikopatienten (z.B. aufgrund von Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen) während der Gabe von Mono-Embolex Therapie kontrolliert werden.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte Mono-Embolex Therapie nur mit Vorsicht angewendet werden, da bei diesen Patienten eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet wurde.

Mono-Embolex Therapie sollte bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion unter besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf klinische Anzeichen und/oder Laborwerte, die auf Blutungen hindeuten (z.B. Abnahme der Hämoglobinwerte), überwacht werden. Es wird empfohlen, die Dosis individuell auf der Basis von anti-Xa-Bestimmungen (ab dem zweiten Tag der Behandlung) anzupassen. Während der Therapie mit Certoparin sollten die anti-Xa-Spitzenpiegel im Bereich von 0,4 bis 1,1 I.E. anti-Xa/ml liegen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, und Mono-Embolex Therapie sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Mono-Embolex Therapie kontraindiziert.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende thromboembolische Ereignisse (mit Risikofaktoren wie z.B. vorherige Thrombose oder Lungenembolie, neoplastische Erkrankung) liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Diese Patienten sind sorgfältig im Hinblick auf Rezidiv-Ereignisse und Blutungen zu überwachen.

Vor der Behandlung mit Mono-Embolex Therapie sollten mögliche vorbestehende Blutgerinnungsanomalien abgeklärt werden. Eine sorgfältige Überwachung der Anzeichen einer Blutung während der Therapie mit Mono-Embolex Therapie ist erforderlich, um ggf. Gegenmaßnahmen einleiten zu können (siehe auch Abschnitt 4.9).

Wegen der Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie soll die Thrombozyten-

* Im folgenden Text aus Gründen der Lesbarkeit „Mono-Embolex Therapie“ genannt.

zahl während der Behandlung mit Mono-Embolex Therapie regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8). Kontrollen der Thrombozytenzahlen werden empfohlen:

- vor Beginn der Certoparin-Gabe
- am 1. Tag nach Beginn der Certoparin-Gabe
- anschließend während der Therapie regelmäßig alle 3–4 Tage und
- am Ende der Certoparin-Gabe.

Mono-Embolex Therapie enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen sind wie bei der Verwendung von Heparin auch für Mono-Embolex Therapie nicht auszuschließen:

- Wirkungsverstärkung durch Substanzen, die die Blutgerinnung direkt oder indirekt beeinflussen, wie z.B. orale Antikoagulantien (Dicumarole), Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Ticlopidin, Clopidogrel, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, direkte Thrombininhibitoren wie Hirudin und Xi-/Melagatran, Fondaparinux, Fibrinolytika.
- Wirkungsverstärkung durch verschiedene nicht steroidale Antiphlogistika (z. B. Phenylbutazon, Indometacin, Diclofenac).
- Wirkungsverstärkung durch Dextrane, Probenecid, Etacrynsäure i.v. und Zytostatika.
- Wirkungsabschwächung durch Antihistaminika, Digitalispräparate, Tetrazykline, Ascorbinsäure (Vitamin C) und Nikotin (Missbrauch).
- Verdrängung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepinen und körpereigenem Bilirubin aus der Plasma-Eiweiß-Bindung.
- Bindung basischer Arzneimittel, z. B. Chinin, und Abschwächung ihrer Wirkung.
- Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit Certoparin angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Die Wechselwirkung von Heparin mit intravenös appliziertem Glyceroltrinitrat, die zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin führt, kann auch für Certoparin nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Certoparin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Untersuchungen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon geben keinen Anhalt für eine Plazentapassage von niedermolekularem Heparin.

Tierexperimentelle Studien mit anderen niedermolekularen Heparinen lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

In der Schwangerschaft sollte Certoparin daher nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter durch die

Behandlung das mögliche Risiko für den Foetus aufwiegt.

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt werden, kontraindiziert. Kontraindiziert ist ebenfalls die Anwendung bei Abortus imminens oder Abort (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Untersuchungen zur Frage eines eventuellen Überganges von niedermolekularen Heparinen in die Muttermilch vor, jedoch erscheint ein gerinnungshemmender Effekt auf den Säugling unwahrscheinlich.

Das mögliche Risiko für den Säugling muss individuell abgeschätzt und ins Verhältnis gesetzt werden zum Nutzen für die stillende Mutter, die Mono-Embolex Therapie erhält.

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

Keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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), einschließlich Einzelfälle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:

Häufig muss – in Abhängigkeit von der Dosierung – mit dem Auftreten von offenen oder okkulten Blutungskomplikationen an verschiedenen Körperstellen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes) gerechnet werden. Die Ursache dieser Blutungen sollte untersucht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Gelegentlich traten schwere Blutungen (0,8 % im Vergleich zu 2,1 % unter unfraktioniertem Heparin), einschließlich retroperitonealer oder Muskelblutungen auf.

Gelegentlich: Leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) zu Beginn der Behandlung mit Heparin mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000/µl und 150.000/µl (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten: Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/µl

oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Diese 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 (Heparin-Toleranz).

In solchen Fällen ist Certoparin sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine Heparin-haltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen.

Hinweise zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe Abschnitt 4.4.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Bluthochdruck

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: An der Einstichstelle oder am ganzen Körper auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. allergische Hautreaktionen mit Schwellungen, Juckreiz oder Ausschlag, allergisches Exanthem.

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Transaminasen auf mehr als das 2fache des oberen Normalbereichs und häufig über das 3fache. Dieser Anstieg der Leberenzyme ist zumeist nach Absetzen der Behandlung reversibel und klinisch nicht bedeutungsvoll.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautjucken, Petechien

Sehr selten: Alopezie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erythem, Irritationen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Leichte Blutungen an der Injektionsstelle

Untersuchungen

Wie durch unfraktioniertes Heparin können durch Certoparin folgende klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse verfälscht werden:

- Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum.
- Falsch hohe T₃- und T₄-Werte bei nicht nüchternen Patienten.
- Falsch hohe Blutzuckerwerte (erhöht um bis zu 30 mg%).
- Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulphthalein-Testes.

Nebenwirkungen wie bei einer Behandlung mit unfraktioniertem Heparin, wie Azidose, Osteoporose, Priapismus, Hypotonie und Bradykardie, sind in Einzelfällen möglich. Anstiege der Serum-Kalium-Konzentration sind möglich.

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

Symptome einer Überdosierung sind im Allgemeinen Blutungen, zumeist aus Haut und Schleimhäuten, aus Wunden, dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (Nasenbluten, Hämaturie, Meläna, Hämatome, Petechien). Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits oder andere Symptome können Zeichen einer okkulten Blutung sein.

Sollten Blutungen auftreten, ist die Anwendung von Certoparin in Abhängigkeit von der Schwere der Blutungen und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Pro 200 Anti-Xa I.E. Certoparin sollte die Verabreichung von 100 anti-Heparin I.E. Protaminchlorid in Betracht gezogen werden.

1500 I.E. intravenös verabreichtes Protaminchlorid können die gerinnungshemmenden Wirkungen von 3000 I.E. Certoparin-Natrium auf die aPTT, Thrombin sowie die Blutungszeit sofort und vollständig aufheben; die inhibierende Wirkung von Certoparin-Natrium auf Faktor Xa wird zu 50% neutralisiert (Harenberg et al., Herz/Kreislauf 18 (1986), 578–581).

Die Gabe von Protamin sollte nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Antithrombotikum, ATC-Code: B01A B13

Pharmakodynamische Effekte

Certoparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 4200–6200 Dalton, das durch Depolymerisation aus unfraktioniertem Heparin gewonnen wird. Es unterscheidet sich von unfraktioniertem Heparin durch ein

deutlich höheres Verhältnis von anti-Xa- zu anti-IIa-Aktivität (im Mittel etwa 2,2). Es übt, vor allem über die Komplexbildung mit Antithrombin, eine starke Hemmwirkung auf den Faktor Xa aus (ca. 100 I.E. anti-Xa/mg), während die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) nur geringfügig beeinflusst wird.

In den zur Prophylaxe verwendeten Dosen (3000 anti-Xa-Einheiten täglich) werden die Standardgerinnungstests nur unwesentlich beeinflusst. In therapeutischen Dosen (8000 anti-Xa-Einheiten Certoparin-Natrium alle 12 Stunden) führt es zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit beim Heptest bzw. zu einer Erhöhung der anti-Xa-Aktivität im Plasma (bestimmt mittels chromogenem Substrat). Eine Gerinnungsüberwachung ist in der Regel jedoch nicht erforderlich.

Klinische Studien

In einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie (NMH-TH-4) wurden 1220 Patienten mit akuter proximaler tiefer Venenthrombose mit Certoparin-Natrium oder unfraktioniertem Heparin behandelt. Certoparin-Natrium wurde in einer fixen, Körpergewichts-unabhängigen Dosierung von 8.000 I.E. anti-Xa zweimal täglich für 10–14 Tage subkutan injiziert; ab dem 7. Behandlungstag erhielten alle Patienten zusätzlich ein Kumin-Derivat. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten für 5–8 Tage mit unfraktioniertem Heparin behandelt (Bolus + aPTT-gesteuerte Infusion); Kumin-Derivate wurden ab dem 1. Tag verabreicht. In beiden Behandlungsgruppen wurde die orale Antikoagulation auf eine INR zwischen 2,0 und 3,0 eingestellt und über 6 Monate fortgesetzt. Der primäre Endpunkt war die Inzidenz thromboembolischer Rezidiv-Ereignisse (Thrombosen, Lungenembolien oder Tod durch VTE). Ca. 65% der Patienten in beiden Gruppen erhielten 24 Stunden vor der Randomisierung eine Vorbehandlung mit unfraktioniertem Heparin. Am Ende der Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten erwies sich Certoparin-Natrium als nicht unterlegen gegenüber unfraktioniertem Heparin in der Vermeidung von rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen. Unter Certoparin-Natrium traten 3,8% thromboembolische Komplikationen auf, verglichen mit 4,3% unter unfraktioniertem Heparin (untere Grenze des 97,5%-Konfidenzintervalls –1,89%). Während der Behandlungszeit traten Blutungskomplikationen in 3,0% der Certoparin-Patienten auf (darunter 1,0% größere Blutungen) gegenüber 4,0% in der Kontrollgruppe mit unfraktioniertem Heparin (darunter 1,2% größere Blutungen).

In einer vorausgegangenen Studie (NMH-TH-3) war die Ereignisrate nach 6 Monaten 5,7% unter Certoparin und 10,6% unter unfraktioniertem Heparin. Die Raten der Blutungskomplikationen während der Behandlung lagen bei 2,6% in der Certoparin-Gruppe und 5,9% in der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin.

Certoparin kann zur Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolien verabreicht werden. Eine *Post-hoc*-Subgruppenanalyse aus den Studien NMH-TH-4 und NMH-TH-3 zeigte sowohl nach der initialen Behandlung als auch in der

Nachbeobachtungszeit über 6 Monate in der Patientengruppe mit einer zusätzlichen Lungenembolie bei Studieneinschluss numerisch keine relevanten Unterschiede zwischen Certoparin und unfraktioniertem Heparin in der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen. Es gab auch keinen statistisch signifikanten Hinweis darauf, dass die relative Wirksamkeit und Verträglichkeit von Certoparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin zur Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose bei Patienten mit Lungenembolie anders ausfällt als bei Patienten ohne Lungenembolie.

Eine direkte Korrelation der anti-Xa-Aktivität mit der antithrombotischen Wirksamkeit ist nicht gegeben. Ebenso wenig ist ein einfacher Dosisvergleich zwischen unterschiedlichen Präparaten möglich, da die biologische Aktivität verschiedener niedermolekularer Heparine durch die gängigen Tests nicht erfasst wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Certoparin-Natrium wurden aus der Messung der anti-Xa-Aktivität mittels chromogenem Substrat (S-2238) im Plasma bestimmt.

Nach subkutaner Gabe von 2-mal täglich 8000 I.E. anti-Xa Certoparin-Natrium wird im Steady-State nach etwa 3–4 Stunden die maximale anti-Xa-Wirkung von im Mittel 1 I.E./ml erreicht. Die Halbwertszeit der Hemmung des Faktor Xa beträgt $4,2 \pm 1,1$ Stunden im Steady-State bei Patienten. Das Verteilungsvolumen im Steady-State bei Patienten liegt bei etwa 6,5 Liter.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die AUC erhöht sein, daher sollte Mono-Embolex Therapie bei diesen Patienten nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Metabolisierung niedermolekularer Heparine findet hauptsächlich in der Leber statt (Desulfatierung und Depolymerisation). Geringe Mengen von aktivem Certoparin (ca. 5% bei Patienten) werden über die Niere ausgeschieden.

Nach wiederholter Anwendung bei Patienten kam es zu einer geringfügigen Kumulation (ca. 22%).

Eine Studie zur Untersuchung der anti-Xa-Exposition nach Gabe von Certoparin wurde an je 12 nierengesunden Probanden (CrCl > 90 ml/min) und 12 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15–29 ml/min) über fünf Tage Dauertherapie durchgeführt. In der Studie traten unter 2×8000 IE anti-Xa keine schweren Blutungen auf. Einige der Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion zeigten jedoch eine erhöhte anti-Xa-Aktivität unter zweimal täglicher Gabe von 8.000 I.E. Certoparin. Daher sollte Certoparin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl ml/min) mit Vorsicht eingesetzt und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4). Unter einer einmal täglichen Gabe wurde keine Akkumulation beobachtet. Auf der Basis dieser Daten wurde ein pharmakokinetisches Populationsmodell erstellt, mit welchem gemäß der

empfohlenen Behandlungsdauer zur tiefen Venenthrombose mit Certoparin die Plasmaspiegelverläufe über einen Zeitraum von 14 Tagen simuliert wurden. Es zeigte sich, dass gegenüber einer durchgehenden einmal täglichen Gabe durch die Gabe der ersten beiden Dosen von Certoparin 8.000 I.E. in 12-stündigem Abstand und einer einmal täglichen morgendlichen Gabe ab dem zweiten Behandlungstag im Mittel an den ersten beiden Tagen etwas höhere und im steady State etwas niedrigere Plasmaspiegel im Vergleich nierengesunden Patienten erzielt werden. Im weiteren Verlauf einer einmal täglichen Gabe lagen die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) für die modellierte Population im therapeutischen Zielbereich von 0,4–1,1 I.E. anti-Xa/ml und waren in ihrer Höhe in beiden Gruppen vergleichbar. Die Wirkspiegel am Ende des Dosierungsintervalls lagen unter diesem Dosierungsschema bei nierenkranken Patienten niedriger als in der Vergleichsgruppe unter zweimal täglicher Gabe.

Es liegen keine speziellen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Certoparin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Untersuchungen zur akuten und subchronischen Toxizität in verschiedenen Tierpezies zeigen, dass die Verträglichkeit hoher Dosen von Certoparin-Natrium ausschließlich durch die gerinnungshemmende Wirkung begrenzt wird.

Akute Toxizität

Die angenäherten LD₅₀-Werte bei Maus und Ratte entsprechen dem 250fachen bzw. 90fachen der zur Therapie der Venenthrombose beim Menschen angewendeten Einzeldosis.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subakuten Toxizität an Ratten und Hunden über 4 Wochen mit einer Dosierung, die dem 6,6fachen der Humandosierung entsprach, traten Blutungen auf; es wurden keine relevanten systemtoxischen Wirkungen beobachtet, histopathologische Untersuchungen zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Weiterführende Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden im Hinblick auf die vorgesehene Anwendungsdauer von 10–14 Tagen und wegen der umfassenden klinischen Erfahrungen mit Mono-Embolex Prophylaxe nicht durchgeführt.

In einer 6-Monatsuntersuchung wurde mit einem Heparinfragment-Natrium eine geringgradige Osteopenie gefunden.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Aus *In-vitro*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial ergeben. Untersuchungen zum tumor erzeugenden Potenzial wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit Certoparin-Natrium durchgeführt. Tierexperimentelle Untersuchungen mit anderen niedermolekularen Heparinen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Mono-Embolex Therapie ist zur alleinigen subkutanen Injektion vorgesehen; es darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

15 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art

Fertigspritzen mit je 0,8 ml Injektionslösung aus klarem Glas Typ I (Ph.Eur.) mit Kolbenstopfen aus Chlorbutylgummi und eingeklebter Nadel, Nadelschutzkappe aus Styrol-Butadien Kautschuk und automatischem Sicherheitssystem.

Inhalt

Packung mit 10 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
 Packung mit 28 Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem
 Klinikpackung mit 50 (5 × 10) Fertigspritzen mit automatischem Sicherheitssystem

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Viatris Healthcare GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummer

51289.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

5. Mai 2003

10. Stand der Information

April 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt