

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mono-Embolex® 3000 I.E. Prophylaxe Sicherheitsspritze\*

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält:

Certoparin-Natrium 3000 I.E. anti-Xa (bezogen auf niedermolekulares Heparin zur Wertbestimmung BRS).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Injektionslösung

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit mittlerem (z. B. Allgemeinchirurgie) oder hohem (z. B. orthopädische Chirurgie) thromboembolischen Risiko.

Primärprophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei nicht-chirurgischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation aufgrund einer akuten Erkrankung wie beispielsweise akute Atemwegserkrankungen, Herz- und Gefäßerkrankungen, akute infektiöse bzw. entzündliche Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen oder neurologische Erkrankungen.

Antikoagulation bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

#### *Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe:*

1–2 Stunden vor Operationsbeginn den gesamten Inhalt einer Fertigspritze subkutan injizieren, anschließend vom ersten Tag nach der Operation an 1-mal täglich im 24-Stunden-Rhythmus den gesamten Inhalt einer Fertigspritze.

#### *Patienten mit Schlaganfall und Thromboseprophylaxe bei nicht-chirurgischen Patienten:*

Bei Patienten mit Schlaganfall und bei nicht-chirurgischen Patienten sollte 1-mal täglich eine Fertigspritze injiziert werden.

#### *Antikoagulation bei Hämodialyse:*

Certoparin wird zu Dialysebeginn als Einzeldosis intravenös verabreicht.

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell eingestellt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3000 I.E.

Bei unzureichender Antikoagulation kann die Dosis gemäß folgender Tabelle optimiert werden:

Bolus	Infusion (bis 1 Stunde vor Dialyse- ende) in den arteriellen Schenkel	Gesamt- dosis bei einer Dialysedauer von 4 Stunden
3000 I.E.	-	3000 I.E.
3600 I.E.	-	3600 I.E.
4200 I.E.	-	4200 I.E.
3000 I.E.	600 I.E./Stunde	4800 I.E.
3600 I.E.	600 I.E./Stunde	5400 I.E.
4200 I.E.	600 I.E./Stunde	6000 I.E.

Nach Beendigung der Optimierung sollte die individuell eingestellte Certoparin-Dosis in den folgenden Dialysen beibehalten werden.

#### Art der Anwendung

#### *Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe, Patienten mit Schlaganfall und Thromboseprophylaxe bei nicht-chirurgischen Patienten:*

Mono-Embolex Prophylaxe wird subkutan injiziert, in der Regel in die Bauchfalte. Für die Injektion wird eine Hautfalte zwischen Nabel und Crista iliaca angehoben (nicht pressen!) und die Nadel senkrecht und vollständig eingestochen ohne zu aspirieren. Ausnahmsweise kann die subkutane Injektion auch an anderen Stellen erfolgen.

Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen sollte vor der Injektion durch Abschütteln entfernt werden, da ein Nachlaufen von Injektionslösung in den Stichkanal zu einem oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reizung führen kann.

Das automatische Sicherheitssystem der Mono-Embolex Prophylaxe 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.

#### *Antikoagulation bei Hämodialyse:*

Certoparin wird zu Dialysebeginn als Einzeldosis intravenös verabreicht. Die Bolusgabe kann mit einer Infusion von 600 I.E./Stunde in den arteriellen Schenkel ergänzt werden.

#### Dauer der Anwendung

#### *Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe*

Bei chirurgischen Patienten soll Mono-Embolex Prophylaxe postoperativ 7–10 Tage verabreicht werden.

#### Hinweis:

Bei Patienten mit perioperativ hohem thromboembolischen Risiko (orthopädische Chirurgie an den unteren Extremitäten) wird eine medikamentöse Prophylaxe für die Dauer von 28–35 Tagen empfohlen.

#### *Patienten mit Schlaganfall*

Bei Patienten mit Schlaganfall beträgt die Behandlungsdauer 12–16 Tage.

### *Thromboseprophylaxe bei nicht-chirurgischen Patienten*

Die Behandlung sollte, solange ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht, fortgeführt werden (im Mittel 9 bis zu 20 Tage).

### *Antikoagulation während der Hämodialyse:*

Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse wird Mono-Embolex während der Dauer der Dialyse angewendet.

#### 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 Prophylaxe darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Certoparin-Natrium und/oder Heparin oder einem der sonstigen Bestandteile;
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter immunologisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin;
- hämorrhagischer Diathese (angeborene Hämostasedefekte, Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Thrombozytopenie);
- akuten oder kurz zurückliegenden hämorrhagischen Ereignissen (z. B. gastrointestinale Blutungen, makroskopisch sichtbare urogenitale Blutungen oder andere abnorme Blutungen);
- akutem oder weniger als 6 Monate zurückliegendem hämorrhagischem Schlaganfall oder anderen intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit chirurgischer Indikation;
- akutem oder weniger als 12 Monate zurückliegendem hämorrhagischem Schlaganfall oder anderen intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit Schlaganfall;
- Patienten mit Schlaganfall, bei denen eine Thrombolysebehandlung vorgesehen ist;
- akuten oder anamnestisch bekannten intrakraniellen Erkrankungen, z. B. zerebrales Aneurysma;
- Magen- oder Darm-Ulzera;
- Verletzungen oder operativen Eingriffen am Zentralnervensystem sowie am Auge oder Ohr;
- unkontrollierbarer schwerer Hypertonie;
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion;
- Endokarditis;
- vaskulärer Retinopathie, Glaskörperblutungen oder anderen intraokularen Blutungen;
- Frauen während der Wehen, die eine Epiduralanästhesie erhalten;
- Abortus imminens oder Abort.

Bei Patienten mit Schlaganfall muss vor der Behandlung mit Mono-Embolex Prophylaxe ein hämorrhagischer Schlaganfall mit einer geeigneten Methode (z. B. mittels Computertomographie) ausgeschlossen werden.

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

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

Mono-Embolex Prophylaxe darf nicht intramuskulär injiziert werden.

Certoparin-Natrium sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei:

- Thrombozytopenie oder Störungen der Thrombozytenfunktion;
- Störung der Leberfunktion: Es liegen nur begrenzte klinische Daten an Patienten vor. Mono-Embolex Prophylaxe sollte daher mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Mono-Embolex Prophylaxe ist für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.
- Störungen der Pankreasfunktion;
- peptischen Ulzera in der Vorgeschichte;
- Verdacht auf ein intrakranielles Tumorleiden mit Blutungsneigung;
- Nieren- und Harnleitersteinen;
- gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulanzen, Plättchenaggregationshemmern (z.B. Ticlopidin, Clopidogrel), nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. ASS), da für Patienten unter begleitender Behandlung mit NSAID oder Plättchenaggregationshemmern ein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet wurde;
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Kalium-Spiegel im Serum erhöhen;
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Certoparin-Natrium sollte bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Es ist sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen im klinischen Bild und/oder bei den Laborwerten (z.B. Abfall von Hämoglobin) zu achten.

Vor der Behandlung mit Mono-Embolex Prophylaxe muss jegliche vorbestehende abnorme Blutgerinnungsneigung abgeklärt werden. Alle Anzeichen einer Blutung während der Behandlung mit Mono-Embolex Prophylaxe müssen engmaschig kontrolliert werden, um die nötigen Maßnahmen ergreifen zu können.

Wegen der Gefahr von Blutungskomplikationen, die zu neurologischen Ausfallerscheinungen und Paraplegie führen können, sollte bei Patienten mit Lumbalpunktion, Spinal- oder Epiduralanästhesie Mono-Embolex Prophylaxe unter Vorsicht und nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung sowie ausschließlich in der zur peri- und postoperativen Prophylaxe empfohlenen Dosierung angewendet werden. Dabei soll zwischen der Injektion von Mono-Embolex Prophylaxe und der Neuanlage bzw. dem Entfernen eines Spinal- und Epidural-katheters ein Zeitintervall von 10 bis 12 Stunden nicht unterschritten werden. Das Risiko eines spinalen/epiduralen Hämatoms wird erhöht durch die Verwendung von Verweilkathetern, traumatische oder wiederholte Punktion sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung beeinflussen (wie z.B. nicht-steroidale Antirheumatika, Thrombozytenaggregationshemmer oder andere Antikoagulanzen). Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarksnahen Anästhesieverfahrens sorgfältig neurologisch zu überwachen,

wobei insbesondere auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle zu achten ist.

Zur Primärprophylaxe beim Schlaganfall liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 55 kg vor.

Es liegen nur geringe Erfahrungen beim Einsatz von Certoparin-Natrium bei Hämodiafiltration und bei der Verwendung von Low-Flux-Membranen vor. Es liegen keine Erfahrungen beim Einsatz von Certoparin-Natrium bei Hämodifiltration vor.

Wegen der Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie soll die Thrombozytenzahl während der Behandlung mit Mono-Embolex Prophylaxe 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 Prophylaxe enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze.

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

Wie bei der Verwendung von unfractioniertem Heparin sind folgende Wechselwirkungen nicht auszuschließen:

- Wirkungsverstärkung, z.B. erhöhte Blutungsneigung, durch Substanzen, die die Blutgerinnung beeinflussen, z.B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Dipyridamol, orale Antikoagulanzen (Dicumale), direkte Thrombininhibitoren wie Hirudin und Xi-/Melagatran, Fibrinolytika, Fondaparinux, nicht-steroidale Antirheumatika (z.B. Phenylbutazon, Indometacin, Diclofenac), Dextran und Zytostatika.
- Wirkungsabschwächung durch Antihistaminika, Digitalispräparate, Tetrazykline, Nikotin (Missbrauch) und Ascorbinsäure.
- Verdrängung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepinen und des körpereigenen Bilirubin aus der Plasma-Eiweißbindung.
- Bindung basischer Medikamente, 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. Der Serum-Kalium-Spiegel sollte bei Risikopatienten (z.B. aufgrund von Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen) während der Certoparin-Gabe kontrolliert werden.
- Die Wechselwirkung von Heparin mit intravenös appliziertem Glyceroltrinitrat, die zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin führen kann, 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 Fetus 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 Überanges 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 Prophylaxe 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:  $\geq 10\%$ ;  
häufig:  $\geq 1\%$  bis  $< 10\%$ ;  
gelegentlich:  $\geq 0,1\%$  bis  $< 1\%$ ;  
selten:  $\geq 0,01\%$  bis  $< 0,1\%$ ;  
sehr selten:  $\leq 0,01\%$ , einschließlich Einzelfälle.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

###### Häufig:

Dosisabhängig offene oder okkulte Blutungskomplikationen an verschiedenen Körperstellen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes). Die Ursache dieser Blutungen sollte untersucht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Subkutane Hämatoome an der Injektionsstelle.

**Gelegentlich:** Leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) zu Beginn der Behandlung mit Heparin mit Thrombozyten-

**Selten:**

werten 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.

Bei Patienten mit Schlaganfall können parenchymale zerebrale Blutungen auftreten.

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.*

Erkrankungen des Immunsystems

**Selten:** Allergische Reaktionen mit Symptomen wie z.B. Pruritus, Erythem, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Temperaturanstieg, Kopfschmerzen und Blutdruckabfall

**Sehr selten:** Anaphylaktische Reaktionen mit exanthematischen Hautveränderungen, Dyspnoe, Bronchospasmus und Blutdruckabfall bis hin zum Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

**Gelegentlich:** Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Gelegentlich:** Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

**Häufig:** Leichter Anstieg der Leberenzymwerte. Dieser ist nach

Absetzen der Behandlung reversibel und klinisch nicht bedeutsam.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

**Häufig:** Erythem, Irritationen an der Injektionsstelle

**Gelegentlich:** Hautjucken, Petechien, leichte Blutungen an der Injektionsstelle, Hautnekrosen

**Sehr selten:** Alopezie

Untersuchungen

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

- Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum.
- Falsch hohe T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-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 unfractioniertem Heparin, wie Azidose, Osteoporose, Priapismus, Hypotonie und Bradykardie, sind in Einzelfällen möglich. Anstiege der Serum-Kalium-Konzentration sind möglich.

Bei nicht-chirurgischen Patienten mit eingeschränkter Mobilität traten darüber hinaus häufig Verstopfung, Schlaflosigkeit, Hypokaliämie und Übelkeit auf. Diese Erscheinungen traten gleichermaßen unter unfractioniertem Heparin auf und entsprechen dem Erscheinungsbild der untersuchten älteren, immobilisierten Patienten.

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 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 bzw. nach Bestimmung der anti-Xa-Aktivität im Plasma oder Durchführung eines Hep-Test® eine Dosisanpassung vorzunehmen.

Geringfügige Blutungen erfordern selten eine spezifische Behandlung. 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.

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 jedoch nur zu ca. 50 % neutralisiert.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotisches Mittel, niedermolekulares Heparin

ATC-Code: B01A B13

Certoparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 4200 bis 6200 Dalton, das durch Depolymerisation aus unfractioniertem Heparin gewonnen wird. Es unterscheidet sich von unfractioniertem 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. Eine direkte Korrelation der anti-Xa-Aktivität mit der antithrombotischen Wirksamkeit ist jedoch nicht gegeben.

Klinische Studien

Im Rahmen eines multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenvergleichs (PROTECT-Studie) wurde im Bereich der Neurologie bei 545 stationären, bettlägerigen Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall Certoparin-Natrium (1-mal 3000 I.E./Tag) mit konventionellem (unfractioniertem) Heparin (3-mal 5000 I.E./Tag) verglichen. Die Dosis für Certoparin wurde aufgrund einer vorausgegangenen Dosisfindungsstudie (TOPAS-Studie) gewählt, in der sich 1-mal 3000 I.E./Tag bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall als sicher erwiesen hatte. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus der Inzidenz proximaler tiefer Beinvenenthrombosen, der Inzidenz von symptomatischen Lungenembolien und der Mortalität durch Venenthrombosen. Bei allen Patienten wurde bei der Eingangsuntersuchung, an Tag 4, an Tag 7–8 und nach Beendigung der Behandlung mit Studienmedikation eine Ultraschallsonographie zur Detektion von tiefen Beinvenenthrombosen durchgeführt. Alle Sonographien wurden zentral evaluiert. Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall waren von einer Studienteilnahme ausgeschlossen (Nachweis mittels Computertomographie, CT). Am Ende der Behandlungsdauer (12–16 Tage) erwies sich Certoparin



als nicht unterlegen gegenüber unfractioniertem Heparin. Unter Certoparin trat der kombinierte Endpunkt bei 7,0 % der Patienten ein, verglichen mit 9,7 % unter unfractioniertem Heparin (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls -7,6 %,  $p = 0,0011$ ). Während der Behandlungszeit traten bei jeweils 10 Patienten (3,7 %) Blutungskomplikationen auf. Diese Blutungskomplikationen wurden bei 5 Patienten, die unfractioniertes Heparin erhalten hatten, als schwer klassifiziert (1,8 %). Demgegenüber traten schwere Blutungskomplikationen nur bei 3 Patienten der Certoparin-Gruppe auf (1,1 %).

Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei nicht-chirurgischen Patienten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund einer akuten Erkrankung wurde in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie (CERTIFY) an 3239 Patienten Certoparin-Natrium (3000 I.E. anti-Xa einmal täglich) mit unfractioniertem Heparin (UFH, 5000 I.E. 3-mal täglich) über eine Behandlungsdauer von 8 bis 20 Tagen verglichen. Der primäre Endpunkt bestand aus proximalen tiefen Venenthrombosen (TVT), symptomatischen Lungenembolien und Tod in Zusammenhang mit venösen Thromboembolien. Die Studie schloss akut erkrankte, hospitalisierte Patienten mit Diagnosen wie infektiösen Erkrankungen, Herz- und Gefäßerkrankungen, akuten Atemwegserkrankungen, gastrointestinalen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und malignen Erkrankungen ein. Unter Certoparin-Natrium trat der kombinierte Endpunkt bei 3,94 % der Patienten auf, verglichen mit 4,52 % unter UFH (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls -2,38 %,  $p = 0,0001$ ). Die Mehrzahl der Ereignisse waren proximale TVTs mit einer Inzidenz von 3,6 % unter Certoparin-Natrium und 4,3 % unter UFH. Schwere Blutungen traten unter Certoparin-Natrium weniger häufig auf als unter UFH (0,4 % vs. 0,6 %). Die Blutungshäufigkeit (leichte und schwere Blutungen) lag unter Certoparin-Natrium signifikant niedriger als unter UFH (3,2 % vs. 4,6 %,  $p < 0,05$ ).

In einer multizentrischen, prospektiven, offenen Studie über 8 Wochen (MEMBRANE) wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Certoparin als Antikoagulans im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse an 109 dialysepflichtigen ambulanten Patienten (2–3 Dialysen pro Woche) untersucht.

Die Dosis wurde entsprechend dem in Abschnitt 4.2 angegebenen Schema bestimmt. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der zufriedenstellenden Dialysen in Woche 8 untersucht, wobei die Unterscheidung zufriedenstellend/nicht zufriedenstellend anhand einer visuellen Beurteilung von Schläuchen/Blasenabscheider und Dialysekammer mit Hilfe eines Punktsystems erfolgte. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Certoparin sicher und wirksam als Antikoagulans bei der Hämodialyse eingesetzt werden kann. Bei 98 % der Patienten wurde eine zufriedenstellende Dialyse erreicht. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte dies mit Bolusdosen von 3000 I.E. oder 3600 I.E. Certoparin erreicht werden. Die Dosierung war nicht vom Körpergewicht abhängig. Es trat

keine Akkumulation von Certoparin auf. Es wurden bei einer Gesamtzahl von 2725 Dialysen keine schweren Blutungskomplikationen beobachtet. Bei 3 % der Dialysen trat eine verlängerte Kompressionszeit auf.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Certoparin wurden über die Messung der anti-Xa-Aktivität im Plasma bestimmt. Daran gemessen wird subkutan appliziertes Certoparin rasch resorbiert, die anti-Xa-Aktivität erreicht nach 2–4 h ihr Maximum. Die Halbwertszeit der Hemmung des Faktor Xa wurde mit 4,3 Stunden (Medianwert von 12 Probanden) bestimmt, während der Medianwert für das unfractionierte Heparin (12 Probanden) 2,2 Stunden betrug.

Es liegen keine speziellen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Certoparin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

### Akute Toxizität

Die angenäherten  $LD_{50}$ -Werte bei Maus und Ratte entsprechen dem 200- bis 500-Fachen einer Einzeldosis beim Menschen.

### Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subakuten Toxizität an Ratten und Hunden über 4 Wochen mit Dosen, die dem 30-Fachen der Humandosis entsprachen, 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 7 bis 10 Tagen und wegen der umfangreichen klinischen Erfahrungen mit Embolex, das den Wirkstoff als Komponente in gleicher Dosierung enthält, nicht durchgeführt.

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

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus *In-vitro*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial ergeben.

Studien zum tumorerzeugenden 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 Prophylaxe 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

Fertigspritzen mit je 0,3 ml Injektionslösung aus klarem Glas Typ I (Ph.Eur.) mit Kolben aus Chlorbutylgummi oder Brombutyl und eingeklebter Nadel, Nadelschutzkappe aus Naturkautschuk und automatischem Sicherheitssystem:

Packungen mit 2 Fertigspritzen  
Packungen mit 4 Fertigspritzen  
Packungen mit 5 Fertigspritzen  
Packungen mit 10 Fertigspritzen  
Packungen mit 20 (4 × 5) Fertigspritzen  
Packungen mit 50 (2 × 25 oder 10 × 5) Fertigspritzen  
Klinikpackung mit 100 (4 × 25, 50 × 2 oder 10 × 10) Fertigspritzen  
Praxisbedarfspackung mit 50 (2 × 25), 100 (5 × 20 oder 10 × 10) bzw. 300 (15 × 20 oder 3 × 10 × 10) Fertigspritzen

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

### 8. Zulassungsnummer

14101.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

22.06.1990 /

### 10. Stand der Information

Mai 2016

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

### 12. Kontaktadresse in Deutschland

Aspen Pharma Trading Limited  
Tel.: 0800 589 3218/+44 (0)1748 828 889  
aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk