

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orgaran®
750 Anti-Xa-Einheiten
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Orgaran enthält Danaparoid-Natrium, eine Mischung aus niedermolekularen sulfatierten Nicht-Heparin-Glykosaminoglykanen aus tierischer Darm-Mukosa, bestehend aus Heparansulfat, Dermatansulfat und einer kleinen Menge Chondroitinsulfat. Eine Ampulle (0,6 ml) enthält 750 Anti-Xa-Einheiten Danaparoid-Natrium entsprechend 1250 Anti-Xa-Einheiten pro ml. Die Anti-Xa-Einheit wird abgeleitet vom internationalen Heparinstandard in einem Antithrombinhaltigen Puffersystem.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare/farblose bis schwach-gelbliche wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- a) Prophylaxe der tiefen Venenthrombose in Situationen, in denen Heparin nicht angewendet werden soll, einschließlich bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT).
- b) Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen bei Patienten, die eine dringende parenterale Antikoagulation benötigen und entweder eine HIT haben oder in der Anamnese aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Erwachsene**

- a) **Dosierung für die therapeutische Indikation „Prophylaxe der tiefen Venenthrombose“**

• **Prophylaxe der tiefen Venenthrombose in Situationen, in denen Heparin nicht angewendet werden soll**

Im Allgemeinen sollte Orgaran in einer Dosis von 750 Anti-Xa-Einheiten zweimal täglich über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen subkutan injiziert werden, es sei denn, es wird für längere Zeit bei Patienten benötigt, für die keine geeignete antithrombotische Alternative verfügbar ist.

• **Prophylaxe der tiefen Venenthrombose bei HIT-Patienten**

Bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) ohne manifeste Thromboembolie hängt die Dosierungsempfehlung für die Prophylaxe der tiefen Venenthrombose vom Thromboserisiko ab.

Für Patienten mit Zustand nach HIT (> 3 Monate vor der aktuellen stationären Aufnahme) entspricht die Dosierungsempfehlung der Empfehlung für Patienten

ohne HIT (siehe oben unter „Prophylaxe der tiefen Venenthrombose, in Situationen, in denen Heparin nicht angewendet werden soll“).

Bei Patienten mit akuter HIT (≤ 3 Monate), d. h. mit (LMW-)Heparin-induzierten Antithrombozyten-Antikörpern im systemischen Kreislauf, ist eine höhere Tagesdosis erforderlich: 2250–3750 Anti-Xa-Einheiten subkutan, aufgeteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden), verabreicht über 7–10 Tage, es sei denn, es wird für längere Zeit bei Patienten benötigt, für die keine geeignete antithrombotische Alternative verfügbar ist. Die therapeutische Dosierung für thromboembolische Erkrankungen bei Patienten mit HIT ist unten beschrieben.

Bei chirurgischen Patienten wird empfohlen, mit diesem Dosierschema schon vor der Operation zu beginnen und die letzte Dosis 1–4 Stunden vor der Operation zu geben.

Bei der Wahl des Dosierschemas sollen das Körpergewicht und das Auftreten von Blutungen berücksichtigt werden. Im Allgemeinen wird empfohlen, mit einem intravenösen Bolus zur gleichen Zeit und in gleicher Dosierung wie die erste subkutane Einzeldosis zu beginnen. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder mit manifester Blutung oder bei Patienten, die vor kurzem Heparin oder niedermolekulares Heparin erhalten haben, sollte auf den intravenösen Bolus verzichtet werden. Bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko kann alternativ das intravenöse Dosierschema (siehe nachfolgender Abschnitt „b) Behandlung“) angewendet werden.

Die Anti-Xa-Aktivität im Plasma korreliert linear mit der verabreichten Dosis von Orgaran. Im Allgemeinen ist eine Überwachung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erforderlich. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 90 kg oder mit milder bis moderater Niereninsuffizienz sollte 3–5 Tage nach Beginn der Behandlung mit Orgaran überprüft werden, ob die Anti-Xa-Aktivität im Plasma im angestrebten Bereich liegt. Wenn die Anti-Xa-Aktivität im angestrebten Bereich liegt, ist keine weitere Überprüfung erforderlich, andernfalls sollte die Dosis von Orgaran angepasst und die Anti-Xa-Aktivität im Plasma 2–3 Tage später erneut überprüft werden. Zur Überwachung der Antikoagulationsaktivität sollte ein funktioneller Anti-Xa-Test unter Verwendung eines chromogenen Peptidsubstrates eingesetzt werden. Bei diesem Test sollte Orgaran als Standard für die Erstellung der Referenzkurve verwendet werden.

Die angestrebten Anti-Xa-Plasmaspiegel im Steady-State sollten 0,8 Anti-Xa-Einheiten/ml nicht übersteigen. Bei Patienten mit manifester Blutung, außer diese Blutung ist der Grund für den operativen Eingriff, sollte der angestrebte Anti-Xa-Plasmaspiegel im Steady-State 0,4 Anti-Xa-Einheiten/ml nicht übersteigen.

Dosierung bei älteren Patienten: Es wird die normale Dosis empfohlen, da die Clearance der Anti-Xa-Aktivität bei älteren Patienten

ohne moderate bis schwere Niereninsuffizienz nicht signifikant vermindert ist.

Mehrere Dosierschemata wurden für die Prophylaxe bei HIT Patienten im Rahmen von Gefäßoperationen oder invasiven vaskulären Eingriffen, kardiopulmonalen Eingriffen und Nierenversagen, das eine extrakorporale Zirkulation erfordert, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

b) Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen bei Patienten mit HIT oder HIT in der Anamnese

Behandlung

Die **therapeutische** Dosierung beträgt 2250 Anti-Xa-Einheiten (1500 Anti-Xa-Einheiten für Patienten unter 55 kg Körpergewicht, 3750 Anti-Xa-Einheiten für Patienten über 90 kg Körpergewicht) intravenös als Bolus, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 400 Anti-Xa-Einheiten/h über 4 Stunden, 300 Anti-Xa-Einheiten/h über weitere 4 Stunden und anschließend einer Erhaltungsinfusion von 150–200 Anti-Xa-Einheiten/h über 5–7 Tage, es sei denn, es wird für längere Zeit bei Patienten benötigt, für die keine geeignete antithrombotische Alternative verfügbar ist.

Prophylaxe

Wenn eine intravenöse Behandlung nicht mehr erforderlich ist, da die Behandlung der HIT abgeschlossen ist, können die Patienten auf ein **prophylaktisches** Dosierungsschema, d. h. orale Antikoagulantien oder auf Orgaran 750 Anti-Xa-Einheiten subkutan zwei- bis dreimal täglich umgestellt werden.

Die angestrebten Anti-Xa-Plasmaspiegel betragen $\leq 1,0$ Anti-Xa-Einheiten/ml 5–10 Minuten nach dem Bolus und 0,5–0,8 Anti-Xa-Einheiten/ml während der Erhaltungsinfusion.

Umstellung auf orale Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) bei Patienten mit HIT

Die Umstellung auf orale Antikoagulantien (VKA) ist sowohl während des subkutanen als auch während des intravenösen Dosierschemas möglich. Es wird empfohlen, eine solche Therapie nur zu beginnen, wenn mit Orgaran eine adäquate antithrombotische Kontrolle erreicht wurde.

(1) Orgaran 750 Anti-Xa-Einheiten subkutan zwei- oder dreimal täglich: Orale Antikoagulantien (VKA) können 72–96 Stunden vor dem Absetzen von Orgaran eingenommen werden, damit Prothrombinzeit, Thrombotest oder die International Normalized Ratio (INR) therapeutische Werte erreichen können.

(2) Orgaran 1250 Anti-Xa-Einheiten subkutan zwei- oder dreimal täglich: Sobald mit der Einnahme oraler Antikoagulantien (VKA) begonnen wird, sollte die Dosis von Orgaran auf 750 Anti-Xa-Einheiten subkutan zwei- oder dreimal täglich reduziert und wie unter (1) vorgegangen werden.

(3) Orgaran intravenöse Infusion: Orale Antikoagulantien (VKA) können parallel zur Infusion (maximal 300 Anti-Xa-Einheiten/h) gegeben werden, die beendet werden kann, sobald der INR-Wert im angestrebten Bereich liegt. Bei hohem Blutungsrisiko wird entweder (a) die Infusion beendet, Orgaran 750 Anti-Xa-Einheiten subkutan zwei- oder

dreimal täglich gegeben und 24 Stunden später mit der Einnahme oraler Antikoagulantien (VKA) wie in (1) begonnen, oder (b) die Infusion beendet, kein Orgaran mehr gegeben und 12 Stunden später mit der Einnahme oraler Antikoagulantien (VKA) begonnen.

Kinder und Jugendliche

Dosierung bei Kindern (Alter bis 17 Jahre und Körpergewicht unter 55 kg)

Die Erfahrung mit Orgaran in der Pädiatrie ist auf die Anwendung bei 36 Kindern im Alter von zwei Wochen bis 17 Jahre begrenzt. Die Dosierschemata basieren auf den bisherigen Erfahrungen, allerdings können selbst Kinder gleichen Alters und mit gleichem Gewicht unterschiedlich auf die verabreichte Dosis reagieren. Daher sollte sich die Dosierung nach dem Anti-Xa-Plasmaspiegel und der Abwägung von erwünschter Wirkung und Blutungsrisiko richten.

Siehe Tabelle

Mehrere Dosierschemata wurden für die Prophylaxe bei pädiatrischen HIT Patienten im Rahmen von bestimmten klinischen Situationen angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Die Art der Anwendung hängt von der Indikation ab, für die Orgaran eingesetzt wird. Dosierungsschemata nach Indikation sind oben unter „Dosierung“ beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere hämorrhagische Diathese, wie z. B. Hämophilie und idiopathische thrombozytopenische Purpura, es sei denn, der Patient leidet auch unter einer HIT und keine alternative antithrombotische Behandlung ist verfügbar;
- Hämorrhagische zerebrovaskuläre Ereignisse in den vergangenen drei Monaten;
- Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz, es sei denn, der Patient leidet auch unter einer HIT und keine alternative antithrombotische Behandlung ist verfügbar;
- Schwerer, nicht eingestellter Bluthochdruck;
- Aktives Magen-/Zwölffingerdarmgeschwür, es sei denn, dies ist der Grund für die Operation;
- Diabetische Retinopathie;
- Akute bakterielle Endokarditis, es sei denn, der Patient leidet auch unter einer HIT und keine alternative antithrombotische Behandlung ist verfügbar;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Ein positiver In-vitro-Test auf Heparin-induzierte Antikörper in Gegenwart von Orgaran bei Patienten mit Thrombozytopenie in der Anamnese, die durch Heparin oder Heparin-ähnliche Antikoagulantien induziert wurde, es sei denn, der Patient leidet auch unter einer Thrombose und keine alternative antithrombotische Behandlung ist verfügbar;
- Kürzliche (< 1 Woche) oder akute Blutung (z. B. intrakraniell, gastrointestinal, intraokulär, pulmonal), es sei denn, der Patient leidet auch unter einer HIT und keine alternative antithrombotische Behandlung ist verfügbar;

Klinische Situation	Altersgruppe ¹	Dosierung ²	Anti-Xa-Aktivität im Plasma
Prophylaxe	≤ 2 Jahre 9 – 17 Jahre	8 – 144 U/kg/Tag 20 – 25 U/kg/Tag	0,1 – 0,4 U/ml
Behandlung	≤ 2 Jahre 9 – 17 Jahre	Keine Daten Bolus i. v. 30 U/kg + 29 – 130 U/kg/Tag	0,4 – 0,7 U/ml nach i. v. Bolus 0,4 – 0,8 U/ml im Steady State

¹ keine Daten für Patienten im Alter von 3 – 8 Jahren enthalten

² U = Anti-Xa-Einheit

- Schädigung des Zentralnervensystems oder des Gehirns, spinale oder ophthalmologische Operationen, es sei denn, der Patient leidet auch unter einer HIT und keine alternative antithrombotische Behandlung ist verfügbar;
- Bei Patienten, die Heparin nicht zur Prophylaxe sondern zur Behandlung erhalten, ist die Lokal-/Regionalanästhesie während elektiver chirurgischer Eingriffe kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Orgaran darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Orgaran sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit moderater Nieren- und/oder Leberinsuffizienz und beeinträchtigter Hämostase, ulzerativen Läsionen im Magen-Darm-Trakt oder anderen Krankheiten, die zu erhöhter Blutungsgefahr an lebenswichtigen Organen bzw. Stellen führen können.

Orgaran enthält Natriumsulfit. Bei Astmatikern mit Sulfit-Überempfindlichkeit kann Sulfit zu Bronchospasmen und/oder anaphylaktischem Schock führen.

Da nach kardiopulmonalen Bypass-Operationen starke Blutungen bei HIT Patienten auftreten können, wird Orgaran während der Operation nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine andere antithrombotische Behandlung verfügbar.

Die Inzidenz der serologischen Kreuzreaktivität von Orgaran mit Heparin-induzierten Antikörpern vor Beginn der Therapie beträgt etwa 5 %. Die Inzidenz der klinischen Kreuzreaktivität, die sich während der Orgaran-Therapie entwickeln kann, beträgt etwa 3 %, wobei bei vielen dieser Patienten der Test auf serologische Kreuzreaktivität vor der Operation negativ ausfiel. Obwohl das Risiko einer Antikörper-induzierten Thrombozytopenie und Thrombose (d. h. einer klinischen Kreuzreaktivität) während der Orgaran-Therapie sehr gering ist, sollte die Thrombozytenzahl in der ersten Behandlungswoche jeden Tag, in der zweiten und dritten Woche jeden zweiten Tag und danach wöchentlich bis monatlich überprüft werden. Wenn der Test auf Kreuzreaktivität mit Orgaran vor der Behandlung positiv ausfällt aber Orgaran dennoch angewendet wird, sollte die Thrombozytenzahl bis zum Ende der Behandlung mit Orgaran jeden Tag überprüft werden. Wenn eine Antikörper-induzierte Thrombozytopenie auftritt, sollte die Behandlung mit Orgaran beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Anti-Xa-Einheiten von Orgaran einen anderen klinischen Bezug haben als die Aktivitätsangaben von Heparin und niedermolekularen Heparinen.

Orgaran sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die orale Antikoagulantien oder antiaggregatorisch wirksame Arzneimittel (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, nicht-steroidale Antiphlogistika) erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Anwendung von niedermolekularen Heparinen wurden gelegentlich Fälle von intraspinalen Hämatomen berichtet. Daher sollte Orgaran bei Lumbalpunktionen sowie bei einer Spinal- oder Epiduralanästhesie mit Vorsicht und nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Bei Durchführung einer zentralen Nervenblockade sollten die Patienten regelmäßig im Hinblick auf Zeichen und Symptome von neurologischen Ausfällen überwacht werden, wobei insbesondere auf anhaltende sensorische oder motorische Defizite zu achten ist. Wenn aufgrund bestimmter Anzeichen oder Symptome der Verdacht auf ein Hämatom im Wirbelkanal besteht, so ist dringend eine Diagnostik und Behandlung inklusive geeigneter Maßnahmen zur Rückenmarksdekompression angezeigt.

Dieses Arzneimittel enthält Natriumsulfit, das selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmus verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je 0,6 ml, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Die oben beschriebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen können auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es bisher wenig klinische Erfahrungen mit Kindern gibt (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orgaran kann gleichzeitig mit oralen Antikoagulantien, antiaggregatorisch wirksamen Arzneimitteln (z. B. Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antiphlogistika), Thrombolytika oder potentiell ulzerogenen Arzneimitteln (z. B. Kortikosteroide) angewendet werden, aber unter Einhaltung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen. Die Überwachung der Antikoagulationsaktivität von oralen Antikoagulantien anhand der Prothrombinzeit

und des Thrombotests ist bis zu 5 Stunden nach Anwendung von Orgaran unzuverlässig. Daten über eine Beeinflussung von Schilddrüsenfunktionstests durch Orgaran liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zu Orgaran liegen nur sehr wenige Daten über Schwangere vor.

In keinem der fünf Fälle, in denen das Nabelschnurblut auf Anti-Xa-Aktivität getestet wurde, konnte eine Aktivität festgestellt werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Vorsorglich sollte die Anwendung von Orgaran bei schwangeren Patienten ohne Heparin-Überempfindlichkeit und bei Frauen mit einem Abortus imminens vermieden werden. Wenn keine andere antithrombotische Behandlung aus medizinischer Sicht vertretbar ist (z. B. bei HIT Patienten), kann Orgaran angewendet werden.

Bei schwangeren Frauen, die mit Antikoagulantien behandelt werden, wird eine Epiduralanästhesie während der Entbindung nicht empfohlen.

Stillzeit

Orgaran wird nur in vernachlässigbaren Mengen in die Muttermilch abgegeben. Da diese Mengen im Magen des Kindes hydrolysiert und als unbedenklich eingestuft werden, sind keine Wirkungen auf den Säugling zu erwarten. Wenn eine alternative antithrombotische Behandlung aus medizinischer Sicht nicht vertretbar ist (z. B. bei HIT Patienten), kann Orgaran während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Orgaran auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.

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

Auswirkungen von Orgaran auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Orgaran kann das Blutungsrisiko erhöhen.

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Häufigkeitsgruppen absteigend nach dem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle

Alle oben verwendeten nach MedDRA kodierten Bezeichnungen und Synonyme (mit gleichem oder geringerem Schweregrad) werden als „gelistet“ eingestuft.

Alle Blutungen werden als Nebenwirkungen von Orgaran gelistet. Das bedeutet, dass

auch direkt und eindeutig mit einer Blutung zusammenhängende Symptome oder Anzeichen (z. B. Anämie; Verringerung von Hämoglobin, Erythrozytenzahl und Hämatokrit; Schwäche; Müdigkeit; Tamponade) als Nebenwirkungen aufgeführt sind.

Sehr selten wurde über Fälle von epiduralen und spinalen Hämatomen in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Anwendung von Heparin bei epiduraler oder spinaler Anästhesie und spinaler Punktion berichtet. Diese Hämatome haben zu verschiedenen neurologischen Ausfällen einschließlich verlängerte oder andauernde Paralyse geführt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzte Erfahrung zur Anwendung von Orgaran bei Kindern. Das Sicherheitsprofil von Orgaran bei Kindern und Jugendlichen scheint sich jedoch nicht von dem bei Erwachsenen zu unterscheiden.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer schweren Blutung, sofern sie nicht durch einen chirurgischen Fehler bedingt ist, muss die Gabe von Orgaran beendet und eine Transfusion von gefrorenem Frischplasma (FFP) oder, wenn die Blutung unkontrollierbar bleibt, eine Plasmapherese in Betracht gezogen werden. Obwohl Protamin die antikoagulatorische Wirkung von Orgaran teilweise aufhebt, ist die Bedeutung für die Aufhebung einer Blutung nicht eindeutig, und somit kann die Gabe von Protamin nicht empfohlen werden. Die Wirkung von Orgaran auf die Anti-Xa-Aktivität

System-Organklasse (MedDRA)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10 Patienten	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100 Patienten	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000 Patienten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie*, Heparin-induzierte Thrombozytopenie		Autoimmunthrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Purpura, makulo-papulöser Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria	Generalisierter Ausschlag, makulo-vesikuläre Hautreaktion, Ausschlag an der Injektions- oder Infusionsstelle, makulöser Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktion an der Injektionsstelle	Injektionsstelle: - Blutung - Beschwerden - Überempfindlichkeit - Reizung - Kälte - Juckreiz Injektions- oder Infusionsstelle: - Erythem - Schmerzen - Schwellung - Wärme Infusionsstelle: - Blauer Fleck - Reaktion
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Blutung nach einem Eingriff	Hämatom nach einem Eingriff, Blutung durch eine Operation	Blutung an der Inzisionsstelle, Anastomosenblutung

Anmerkung: Bezeichnungen nach MedDRA Version 8.1 kodiert

* Antikörper-induzierte Thrombozytopenie wie sie durch (niedermolekulares) Heparin verursacht sein kann, wurde bei der Anwendung von Orgaran beobachtet, aber nur bei Patienten, die bereits gegen Heparin oder niedermolekulares Heparin sensibilisiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

kann zurzeit mit keinem bekannten Mittel antagonisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Im Falle einer Überdosierung bei Kindern und Jugendlichen sollten geeignete Maßnahmen wie oben für Erwachsene beschrieben in Betracht gezogen werden (siehe dazu auch Abschnitt 5.1).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe; ATC-Code: B01A B09

Wirkmechanismus

Sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Prüfungen konnte gezeigt werden, dass Danaparoid-Natrium ein effizientes Antithrombotikum ist. Bei Einhaltung der therapeutischen Dosierung übt Danaparoid-Natrium keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Thrombusbildung sowie auf die Thrombozytenfunktion und -aggregation aus. Die Blutungszeit wird bei der empfohlenen Dosis nicht signifikant beeinflusst. Gelegentlich wurde nach hohen intravenösen oder subkutanen Dosen eine verlängerte Blutungszeit beobachtet. Die Antikoagulationsaktivität von Danaparoid-Natrium in Blutgerinnungstests wie Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Kaolin-Cephalin-Gerinnungszeit sowie Thrombinzeit ist gering und charakterisiert durch eine flache Dosis-Wirkungskurve auch bei relativ hohen Dosierungen.

Der letzte Schritt in der Gerinnungskaskade des Blutes – die Umsetzung von Fibrinogen in Fibrin – hängt entscheidend von der Thrombinentstehung ab, wozu Faktor Xa und Thrombin wesentlich beitragen. Das antikoagulatorische Profil von Danaparoid-Natrium ist durch einen hohen Quotienten aus Anti-Xa-/Antithrombin-Aktivität charakterisiert. Das führt zu einer wirksamen Inhibierung der Thrombinentstehung und Thrombusbildung. Die Anti-Xa-Aktivität wird durch Antithrombin vermittelt und lässt sich nicht durch endogene Heparin-neutralisierende Faktoren inaktivieren. Die geringe Antithrombin-Aktivität wird sowohl durch Heparin-Cofaktor II als auch durch Antithrombin vermittelt. Wie in Tierversuchen gezeigt wurde, kann die Fraktion des Heparansulfates mit niedriger Affinität zu Antithrombin, die keinen entscheidenden Einfluss auf die Gerinnungsfaktoren Xa und IIa *in vitro* hat, einen bedeutenden Beitrag zur antithrombotischen Aktivität leisten, der nur teilweise durch einen inhibitorischen Effekt auf die Thrombin-induzierte Aktivierung des Gerinnungsfaktors IX zu erklären ist.

Orgaran zeigt eine geringe serologische Kreuzreaktivität (etwa 5 %) mit Heparin-induzierten Antikörpern. Dies kann durch die Abwesenheit von Heparin, den niedrigen Sulfatierungsgrad und die geringe negative Ladung von Orgaran erklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weiterhin beeinflusst Orgaran die Wechselwirkung zwischen Heparin-induzierten Antithrombozyten-Antikörpern und seinen Anti-

genen und vermindert somit möglicherweise die Aktivierung der Thrombozyten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden wird die klinische Erfahrung mit der Anwendung von Orgaran an Patienten mit HIT (oder einer anderen Form der Heparin-Intoleranz) in bestimmten klinischen Situationen zusammengefasst. Diese Angaben basieren auf dem klinischen Ergebnis bei Patienten, die mit Orgaran in klinischen Studien oder einem Compassionate Use Programm behandelt wurden, auf Literaturdaten und auf Daten von freiwilligen Spontanmeldungen schwerwiegender Nebenwirkungen.

• Gefäßoperationen oder invasive vaskuläre Eingriffe

Die klinische Erfahrung mit der Anwendung von Orgaran zur peri-operativen Thromboseprophylaxe bei peripheren Gefäßoperationen (d.h. Operationen außerhalb des Herzens und großer Gefäße) umfasst 90 Operationen, bei denen es sich vor allem um Embolektomien, Anlegen oder Revision eines Bypasses und Endarteriektomien bei HIT Patienten handelt. Bei 54 HIT Patienten wurde Orgaran zur Antikoagulation während 57 invasiver vaskulärer Eingriffe angewendet, einschließlich PTCA (Ballonangioplastie) mit oder ohne Stent, Einsetzen oder Entfernen einer intraaortalen Ballonpumpe, Einsetzen oder Entfernen eines Cava Filters und kardialer Katheterisierung. Für Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine erhielten die Patienten vor dem Eingriff im Allgemeinen einen intravenösen Bolus von 2250 Einheiten (> 90 kg Körpergewicht 3750 Einheiten). 16 Patienten wurden bis zu 7 Tage nach einer PTCA mit Orgaran behandelt. Bei den meisten dieser Patienten (n = 11) folgte dem intravenösen Bolus eine intravenöse Infusion von 150–200 Einheiten/Stunde.

• Kardiopulmonale Eingriffe

Die klinische Erfahrung mit Orgaran während kardiopulmonaler Bypass-Operationen umfasst 130 Operationen an 129 Patienten. Da die Häufigkeit post-operativer Blutungen relativ hoch ist und Orgaran nicht antagonisiert werden kann, wird Orgaran nicht für kardiopulmonale Eingriffe empfohlen, es sei denn, es gibt keine Alternative. Orgaran wird vor allem für die post-operative Prophylaxe verwendet.

Nach einer kardiopulmonalen Bypass-Operation, in der Orgaran oder ein anderes Antithrombotikum verwendet wurde, kann Orgaran zur post-operativen Thromboseprophylaxe entweder subkutan in einer Dosis von 1500–2250 Einheiten aufgeteilt in Einzeldosen (n = 4 Patienten) oder als intravenöse Infusion von 150–200 Einheiten/Stunde (n = 8 Patienten) verabreicht werden, sobald eine adäquate Hämostase erreicht ist (12–24 Stunden nach der Operation). Bei intra-operativer Anwendung erhielten die Patienten intravenös 125 Einheiten/kg Körpergewicht nach Thorakotomie und 3 Einheiten/ml wurden in die Primingflüssigkeit der Herz-Lungen-Maschine gegeben. Nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine und bis 45 Minuten vor Trennung von der

Herz-Lungen-Maschine wurden 7 Einheiten/kg Körpergewicht/Stunde intravenös infundiert.

• Nierenversagen, das eine extrakorporale Zirkulation erfordert

Intermittierende renale Hämodialyse:

Die klinische Erfahrung mit Orgaran in der intermittierenden Hämodialyse umfasst 232 Fälle. Die Patienten erhielten im Allgemeinen 3750 Einheiten intravenös als Bolus unmittelbar vor den ersten beiden Hämodialysen. Um eine Akkumulation antikoagulatorischer Aktivität zu vermeiden, wurde die Dosis an die Anti-Xa-Plasmaspiegel vor der Dialyse angepasst. Während der Dialyse wurde der Anti-Xa-Plasmaspiegel zwischen 0,5–0,8 Anti-Xa-Einheiten/ml gehalten. Nach 3–5 Dialysen blieb die vor der Dialyse zu verabreichende Dosis normalerweise konstant.

Kontinuierliche Nierenersatztherapie (Hämofiltration und Hämodialyse):

Die klinische Erfahrung mit Orgaran in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie umfasst 106 Fälle. Ein kontinuierliches Dosierschema wie in der Behandlung von Thrombosen beschrieben wurde verwendet (siehe Abschnitt 4.2 b)). Wenn die Lebensdauer des Hämofilters aufgrund von Thrombenbildung während einer früheren Behandlung mit Heparin stark verkürzt war, musste die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten Stunden der Erhaltungsinfusion erhöht werden (bis zu 600 Einheiten/Stunde über 4 Stunden).

• Dosierung zum Spülen

In 14 Fällen wurde Orgaran zum Spülen intravasaler Schläuche und Anschlüsse verwendet, dabei wurde die Lösung einer Ampulle Orgaran (= 750 Einheiten) in 50 ml Kochsalzlösung verdünnt und 5–10 ml dieser Lösung verwendet.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit Orgaran bei Kindern in bestimmten klinischen Situationen ist begrenzt. Die Dosierschemata variieren stark in Abhängigkeit von der Indikation und dem Alter des Kindes.

- Kardiale Katheterisierung: Ein Kind ≤ 2 Jahre erhielt 48–120 Einheiten/kg/Tag.
- Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse: Zwei Kinder ≤ 2 Jahre erhielten 5–43 Einheiten/kg/Tag.
- Hämodialyse: 5 Kinder zwischen 9–17 Jahren erhielten einen intravenösen Bolus von 27–86 Einheiten/kg.
- Kardiale Operation: Ein Kind ≤ 2 Jahre erhielt 350 Einheiten/kg/Operation (unter der Annahme einer vierstündigen kardiopulmonalen Bypass-Operation) und zwei Kinder zwischen 9–17 Jahren erhielten > 150–311 Einheiten/kg/Operation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Untersuchungen basieren vorwiegend auf der Kinetik der entsprechenden antikoagulatorische Aktivität von Danaparoid-Natrium, da keine spezifischen chemischen Analysemethoden verfügbar sind. Im Tierversuch zeigte sich, dass der Zeitverlauf der Hemmung der Thrombinbildung und der antithrombotischen

Aktivität von Danaparoid-Natrium in enger Beziehung steht. Am einfachsten ist jedoch die Messung der Wirkung auf die Anti-Xa-Aktivität.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Danaparoid-Natrium nach subkutaner Injektion, geschätzt nach der Wirkung auf die Anti-Xa-Aktivität im Plasma, beträgt nahezu 100 %. Die maximale Anti-Xa-Aktivität im Humanplasma wird nach etwa 4–5 Stunden erreicht.

Die Eliminationshalbwertszeiten der Anti-Xa-Aktivität und der Hemmung der Thrombinbildung betragen sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Verabreichung 25 bzw. 7 Stunden und sind unabhängig von Dosierung, Alter und Geschlecht. Steady-State-Spiegel der Anti-Xa-Aktivität im Plasma werden normalerweise innerhalb von 4–5 Tagen nach Verabreichung erreicht. Steady-State-Spiegel der Hemmung der Thrombinbildung im Plasma werden früher erreicht, und zwar innerhalb von 1–2 Tagen.

Danaparoid-Natrium wird vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden, und Tierversuche zeigen, dass die Leber nicht an der Metabolisierung von Danaparoid-Natrium beteiligt ist. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit der Anti-Xa-Aktivität im Plasma verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden keine teratogenen Effekte von Orgaran festgestellt. Bei Meerschweinchen war der diaplazentare Übergang des Wirkstoffes vernachlässigbar gering.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumsulfit
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Wenn Orgaran als intravenöse Bolusinjektion oder Infusion verabreicht wird, muss es separat und nicht gemischt mit anderen Arzneimitteln gegeben werden. Orgaran ist jedoch kompatibel mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Infusionslösungen und kann diesen Infusionslösungen hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität des mit üblichen Infusionslösungen verdünnten Orgaran wurde für bis zu 48 Stunden bei 15–25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen der verdünnten Lösung bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit zehn 1 ml Glasampullen mit 750 Anti-Xa-Einheiten (0,6 ml) Danaparoid-Natrium pro Ampulle (1250 Anti-Xa-Einheiten/ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Orgaran ist kompatibel mit 0,9%iger Kochsalzlösung, 5%iger Glukoselösung, dem Gemisch aus Glukose- und physiologischer Kochsalzlösung, Ringer-Lösung und Ringer-Laktat-Lösung und kann deshalb diesen Infusionslösungen hinzugefügt werden.

Das Arzneimittel sollte verworfen werden, wenn sich Veränderungen im Aussehen zeigen oder das Behältnis beschädigt ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

43761.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Juli 2003

10. STAND DER INFORMATION

März 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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt