VIATRIS™

Orgaran®

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. Die Mischung besteht 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 Antithrombin-haltigen Puffersystem.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine Ampulle (0,6 ml) enthält außerdem 0,9 mg Natriumsulfit und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,6 ml und ist somit nahezu „natriumfrei".

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

Prophylaxe der tiefen Venenthrombose in Situationen, in denen Heparin nicht angewendet werden soll, einschließlich bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT).

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

Allgemeines
Es wird darauf hingewiesen, dass die Anti-Xa-Einheiten (E) von Danaparoid-Natrium einen anderen klinischen Bezug haben als die Aktivitätsangaben von unfraktioniertem Heparin und niedermolekularen Heparinen (I.E.).

Überwachung
Die Anti-Xa-Aktivität im Plasma korreliert linear mit der verabreichten Dosis Danaparoid-Natrium. Im Allgemeinen ist eine Überwachung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erforderlich, wird aber bei Patienten mit klinisch signifikanter Nierenfunktionsstörung, Erwachsenen mit ungewöhnlich niedrigem oder hohem Körpergewicht (< 55 kg; > 90 kg Körpergewicht), Kindern und klinisch instabilen Patienten empfohlen. Falls eine Überwachung der Antikoagulationsaktivität durchgeführt wird, sollte ein funktioneller Anti-Xa-Test unter Verwendung eines spezifischen chromogenen Peptidsubstrates eingesetzt werden. Bei diesem Test sollte Danaparoid-Natrium als Standard für die Erstellung der Referenzkurve verwendet werden.

Nierenfunktionsstörung und Patienten > 90 kg
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Patienten > 90 kg Körpergewicht wird eine Überwachung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma ein- oder zweimal wöchentlich während der subkutanen oder intravenösen Routinetherapie empfohlen, um zu kontrollieren, ob eine Akkumulation des Arzneimittels bzw. Unterdosierung vorliegt.

Dosierung

Erwachsene

Dosierung für die Indikation Prophylaxe tiefer Venenthrombosen
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 (E) 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 (TVT) in Situationen, in denen Heparin nicht angewendet werden soll, einschließlich Patienten mit HIT in der Vorgeschichte ohne derzeitige Thrombose (> 3 Monate vor der aktuellen stationären Aufnahme)
- ≤ 90 kg: 750 E zweimal täglich, s. c.
- > 90 kg: 750 E dreimal täglich oder 1250 E zweimal täglich, s. c.
- max. 14 Tage (oder länger, falls keine Alternative besteht)
- Bei Patienten mit HIT in der Vergangenheit (> 3 Monate vor der aktuellen stationären Aufnahme und/oder negativem funktionellen Test für Heparin-induzierte Antikörper), ohne Thromboembolie gelten die gleichen Dosisempfehlungen wie für Patienten ohne HIT. Falls jedoch bei der Wiederaufnahme einer Heparin-Therapie ein Abfall der Thrombozytenzahl aufgetreten ist und/oder ein positiver funktioneller Test für HIT-Antikörper vorliegt (oder mittels EIA eine optische Dichte > 2.000 festgestellt wird), dann wird die vollständige therapeutische Dosis Danaparoid-Natrium angewendet.

Therapie der HIT
Therapie aller Patienten mit akuter HIT (mit oder ohne Thrombose)
- Beginnen Sie mit einem i. v.-Bolus von 2250 E (1500 E für Patienten unter 55 kg Körpergewicht, 3750 E für Patienten über 90 kg Körpergewicht).
- Setzen Sie die Behandlung mit einer i. v.-Infusion von 400 E/h über 4 Stunden fort;
- dann 300 E/h über weitere 4 Stunden,
- anschließend 150 – 200 E/h über 5 – 7 Tage (oder länger, falls keine geeignete Alternative verfügbar ist).

Wenn eine intravenöse Behandlung nicht mehr erforderlich ist, können die Patienten auf orale Antikoagulantien oder auf Danaparoid-Natrium 750 E subkutan zwei- bis dreimal täglich umgestellt werden.

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

Wechsel zwischen Danaparoid-Natrium und oralen Antikoagulantien
Wechsel zwischen Danaparoid-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

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 Danaparoid-Natrium eine adäquate antithrombotische Kontrolle erreicht wurde und die Thrombozytenzahl sich erholt bzw. Normalwerte erreicht hat.

1. *Danaparoid-Natrium 750 E subkutan zwei- oder dreimal täglich:* Die Einnahme von oralen Antikoagulantien (VKA) kann vor dem Absetzen von Danaparoid-Natrium begonnen werden, damit die International Normalized Ratio (INR) sich im benötigten Zielbereich stabilisieren kann (dies dauert in der Regel 5 Tage).
2. *Danaparoid-Natrium 1250 E subkutan zwei- oder dreimal täglich:* Sobald mit der Einnahme oraler Antikoagulantien (VKA) begonnen wird, sollte die Dosis von Danaparoid-Natrium auf 750 E subkutan zwei- oder dreimal täglich reduziert und wie unter (1) vorgegangen werden.
3. *Danaparoid-Natrium intravenöse Infusion:* Orale Antikoagulantien (VKA) können parallel zur Infusion (maximal 300 E/h) gegeben werden, die beendet werden kann, sobald der INR-Wert im angestrebten Zielbereich liegt. Bei hohem Blutungsrisiko wird entweder (a) die Infusion beendet, und mit der Gabe von Danaparoid-Natrium 750 E subkutan zwei- oder dreimal täglich und 24 Stunden später mit der Einnahme oraler Antikoagulantien (VKA) wie in (1) begonnen, oder (b) die Infusion beendet, kein Danaparoid-Natrium mehr gegeben und 12 Stunden später mit der Einnahme oraler Antikoagulantien (VKA) begonnen.

Wechsel zwischen Danaparoid-Natrium und direkten oralen Antikoagulantien (DOAK)
Es liegen keine Erfahrungen zur Umstellung von Danaparoid-Natrium auf direkte orale Antikoagulantien (DOAK) vor.

Eingriffe bei Patienten mit HIT
In Bezug auf die Anwendung von Danaparoid-Natrium bei Patienten mit HIT, die bestimmten Eingriffen unterzogen werden, stehen je nach Grunderkrankung und den begleitenden hämostatischen Störungen verschiedene Dosierungspläne zur Verfügung.

Gefäßoperationen oder invasive vaskuläre Eingriffe
Gefäßoperationen umfassen: periphere arterielle Bypass-Chirurgie, Endarteriektomie, Aneurysmenresektion und Thrombektomie. Zu invasiven vaskulären Eingriffen zählen perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA, mit und ohne Stent), Einsetzen/Entfernen einer intra-aortalen Ballonpumpe oder eines Cava-Filters, kardiale Katheteri-

sierung/Angiographie, Einsetzen eines arteriovenösen Shunts usw.
Für Gefäßoperationen ohne Herz-Lungen-Maschine:

- vor dem Eingriff/der Operation: ≤ 90 kg: 2250 E i. v.-Bolus, > 90 kg: 3750 E i. v.-Bolus
- nach der Operation: Beginn nicht weniger als 6 Stunden postoperativ (bei angemessener Hämostase): 150 – 200 E/h für 5 – 7 Tage
- Danach können die Patienten auf orale Antikoagulantien oder Danaparoid 750 E s. c. zwei- oder dreimal täglich umgestellt werden.

Bei Überwachung betragen die angestrebten Anti-Xa-Werte im Plasma 5 – 10 Minuten nach dem Bolus 0,5 – 0,7 E/ml und während der Infusion 0,5 – 0,8 E/ml.
Kein zusätzlicher intravenöser Bolus ist erforderlich, wenn die Angioplastie in den 6 Stunden nach der kardialen Katheterisierung ausgeführt wird, für die dieses Dosierschema bereits eingeleitet wurde, oder wenn eine Ballonpumpe bei Patienten entfernt wird, die Danaparoid-Natrium bereits zum Schutz vor Thrombose bei eingesetzter Ballonpumpe erhalten haben.

Kardiopulmonale Eingriffe

- Während der Operation:
  125 E/kg Körpergewicht i. v.-Bolus intraoperativ – nach Thorakotomie;
  Gleichzeitig: 3 E/ml Primingflüssigkeit in den Pumpenkreislauf.
  Während einer Bypass-Operation: ab dem Zeitpunkt des Bypass-Anschlusses und weiter bis 45 Minuten vor erwarteter Beendigung der Bypass-Anwendung: 7 E/kg Körpergewicht/Std. i. v.-Infusion.
  Bei Auftreten von intraoperativer Gerinnung: 1250 E i. v. (750 E falls < 55 kg Körpergewicht) Bolus, falls später als 1 h vor Ende der Bypass-Zusatzversorgung zur Erreichung einer Hämostase
- Postoperative Erhaltungsdosis
  1250 E zweimal täglich oder 750 E dreimal täglich s. c. oder i. v.-Infusion 150 – 200 E/h
  Beginn sobald angemessene Hämostase erreicht wurde (= 6 – 12 Std. postoperativ), so lange wie nötig fortsetzen.

Da Danaparoid-Natrium durch Protamin oder andere übliche Antagonisten nicht neutralisiert werden kann, lassen sich auftretende postoperative Blutungen, falls sie auftreten, nicht einfach stillen und können schwerwiegend sein. Das ist anders als bei anderen Arten von Operationen und Patienten (d. h. Patienten, die einer anderen Operation oder einem anderen invasiven vaskulären Eingriff unterzogen werden), bei denen übermäßige (postoperative) Blutungen selten sind.
Daher wird die Anwendung hauptsächlich für die postoperative Prophylaxe empfohlen und sollte nur für chirurgische Eingriffe bei Patienten erfolgen, für die kein anderes geeignetes Antithrombotikum verfügbar ist und die Operation nicht aufgeschoben werden kann, bis kein HIT-Antikörper mehr im Kreislauf vorhanden ist (dann kann Heparin wieder ausschließlich für die Operation angewendet werden) (siehe Abschnitt 4.4).

Die Überwachung der Anti-Xa-Werte im Plasma ist im Allgemeinen für die intraoperative Einstellung des Patienten nicht erforderlich. Falls sie nötig ist, sollte eine Probe vor Gabe von Danaparoid-Natrium, ein Probe 10 Minuten nach dem Bolus im Anschluss an die Thorakotomie, 10 Minuten nach dem Bypass-Anschluss, zwei Proben während der Operation und eine Probe im Aufwachraum entnommen werden, um die Anti-Xa-Werte im Plasma zu überwachen.
Damit lassen sich zumindest die intra- und postoperativen Blutungsraten zum Ausmaß der jeweiligen Anti-Xa-Aktivität in Beziehung setzen. Idealerweise sollte die Anti-Xa-Aktivität im Plasma mithilfe eines geeigneten Assays und einer korrekten Danaparoid-Natrium Referenzkurve bestimmt werden. Während der Operation sollte die Anti-Xa-Aktivität Werte von 1,5 bis 2.0 E/ml nicht überschreiten und nicht deutlich unter 0,8 E/ml sinken. Das Ansprechen verschiedener Patienten auf die gleichen Dosen ist jedoch variabel. So wurden Anti-Xa-Spitzenaktivitäten zwischen 0,5 und 2,5 E/ml verzeichnet. Das kann auf unterschiedliche Assay-Methoden oder individuelle Patientenempfindlichkeit oder auf beides zurückzuführen sein. Dennoch ist das Ansprechen verschiedener Patienten bei Zugrundelegung des Ausgangswertes vor Gabe von Danaparoid-Natrium eine verlässliche Orientierungshilfe für die beobachteten Veränderungen.
Danaparoid-Natrium ist erfolgreich bei einer kleinen Anzahl von Koronararterien-Bypass-Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine angewendet worden, aber es ist noch kein optimales Dosierungsschema etabliert.

Tabelle 1 Dosierschemata für Kinder und Jugendliche

Klinische Situation	Altersgruppe	Dosierung	Anti-Xa-Aktivität im Plasma
Thrombose-Prophylaxe	≤ 2 Jahre	8 – 144 E/kg/Tag, s. c.	0,1 – 0,4 /ml
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	20 – 25 E/kg/Tag, s. c.	0,1 – 0,4 E/ml
Venöse okklusive Leberkrankheit	≤ 2 Jahre	Keine Daten	Unzureichende Daten
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	30 E/kg, zweimal täglich	Unzureichende Daten
Thrombose-Therapie	≤ 2 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	30 E/kg + 29 – 130 E/kg/Tag, Bolus i. v.	0,4 – 0,7 E/ml nach i. v.-Bolus 0,4 – 0,8 E/ml im Steady-State
Kardiale Katheterisierung	≤ 2 Jahre	48 – 120/kg, Bolus i. v.	0,5 – 0,7 E/ml nach Bolus
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
Hämodialyse	≤ 2 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	27 – 86 E/kg, Bolus i. v.	0,5 – 0,8 E/ml während der Dialyse
Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse	≤ 2 Jahre	5 – 43 U/kg.	Unzureichende Daten
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	Keine Daten	Unzureichende Daten
Herzoperation	≤ 2 Jahre	350 E/kg/Operation,	0,8 – 2,0 E/ml intraoperativ
	2 – 7 Jahre	Keine Daten	Keine Daten
	7 – 17 Jahre	> 150 – 311 E/kg/ Operation	0,8 – 2,0 E/ml intraoperativ

Kinder und Jugendliche

Dosierung bei Kindern (Alter bis 17 Jahre)

Die Dosierungsschemata 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 (Tabelle 1).

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verabreichung von Danaparoid-Natrium bei Kindern im Alter von 2 – 7 Jahren vor.

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.

Verabreichung bei Spinal-/Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt entscheiden, eine Antikoagulation im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion zu verabreichen, wird eine sorgfältige neurologische Überwachung empfohlen, weil ein Risiko für rückenmarksnahe Hämatome besteht (siehe Abschnitte 4.3

und 4.4). Ziehen Sie in Erwägung, Danaparoid-Natrium erst anzuwenden, wenn mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Epiduralpunktion vergangen sind oder nachdem der Kathether entfernt wurde. Der Zeitraum muss auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung beruhen, bei der sowohl das Thromboserisiko als auch das Blutungsrisiko im Zusammenhang mit dem Eingriff sowie patientenspezifische Risikofaktoren zu berücksichtigen sind.

Art der Anwendung
Subkutane oder intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion (siehe nachstehende Tabelle 2). Danaparoid-Natrium sollte nicht intramuskulär verabreicht werden.

Empfohlene Verdünnung
3 Ampullen (2250 E) Danaparoid-Natrium in 250 ml Infusionsflüssigkeit (Kochsalzlösung, Dextrose-Kochsalzlösung, Dextrose usw.) hinzufügen, um 9 E/ml zu erhalten.

Tabelle 2 Art der Anwendung

Gewünschte Infusionsrate	Infusions-geschwindigkeit
400 E/h	44 ml/h
300 E/h	33 ml/h
200 E/h	22 ml/h

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Hämorrhagische zerebrovaskuläre Ereignisse in den vergangenen drei Monaten;
- Schwerer, nicht eingestellter Bluthochdruck;
- Aktives Magen-/Zwölffingerdarmgeschwür, es sei denn, dies ist der Grund für die Operation;
- Diabetische Retinopathie;
- Spinal- oder Epiduralanästhesie oder Lokal-/Regionalanästhesie, wenn Danaparoid-Natrium in den vorangehenden 24 Stunden zur Behandlung angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4)

Folgende Kontraindikationen gelten nicht, wenn der Patient eine HIT hat und keine alternativen antithrombotischen Behandlungen verfügbar sind:
- Schwere hämorrhagische Diathese, wie z. B. Hämophilie und idiopathische thrombozytopenische Purpura;
- Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz;
- Akute bakterielle Endokarditis;
- Kürzliche (< 1 Woche) oder akute Blutung (z. B. intrakraniell, gastrointestinal, intraokulär, pulmonal);
- Schädigung des Zentralnervensystems oder des Gehirns, spinale oder ophthalmologische Operationen;

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Inzidenz der serologischen Kreuzreaktivität von Danaparoid-Natrium mit Heparin-induzierten Antikörpern vor Beginn der Therapie beträgt etwa 5 %; jedoch scheint eine der Hauptursachen für die Kreuzreaktivität von Danaparoid vor der Behandlung das im Kreislauf vorhandene Rest-Heparin zu sein, das auf eine vorherige Heparin-Gabe zurückzuführen ist.Die Inzidenz der klinischen Kreuzreaktivität, die sich während der Danaparoid-Natrium-Therapie entwickeln kann, beträgt etwa 3 %, viele dieser Patienten hatten vor der Behandlung einen negativen Test auf serologische Kreuzreaktivität. Obwohl das Risiko einer Antikörper-induzierten Thrombozytopenie und Thrombose (d. h. einer klinischen Kreuzreaktivität) während der Danaparoid-Natrium-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 Danaparoid-Natrium vor der Behandlung positiv ausfällt, aber Danaparoid-Natrium dennoch angewendet wird, sollte die Thrombozytenzahl bis zum Ende der Behandlung mit Danaparoid-Natrium jeden Tag überprüft werden. Wenn eine Antikörper-induzierte Thrombozytopenie auftritt, sollte die Behandlung mit Danaparoid-Natrium beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Erhöhtes Blutungsrisiko
Danaparoid-Natrium 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.

Da nach kardiopulmonalen Bypass-Operationen starke Blutungen bei HIT Patienten auftreten können, wird Danaparoid-Natrium während der Operation nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine andere antithrombotische Behandlung verfügbar (siehe Abschnitt 4.2).

Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen
Danaparoid-Natrium enthält Natriumsulfit. Bei Asthmatikern mit Sulfit-Überempfindlichkeit kann Sulfit zu Bronchospasmen und/oder anaphylaktischem Schock führen.

Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase
Danaparoid-Natrium sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die orale Antikoagulantien oder Arzneimittel mit Einfluß auf die Thrombozytenfunktion (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika) erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Spinal-/Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion
Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Danaparoid-Natrium in therapeutischen Dosen darf keine Spinal-/Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion vorgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3).
Es wurden Fälle von rückenmarksnahen Hämatomen bei gleichzeitiger Anwendung von Heparinen und Spinal-/Epiduralanästhesie oder Spinalpunktionen berichtet, die zu langfristiger oder dauerhafter Lähmung führten. Diese Ereignisse wurden nicht bei Danaparoid-Natrium-Dosierschemata von 750 E zweimal täglich oder niedriger berichtet. Das Risiko dieser Ereignisse ist höher bei Anwendung von postoperativen Epidural-Verweilkathetern, bei gleichzeitiger Anwendung zusätzlicher Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), bei traumatischer oder wiederholter Epidural- oder Spinalpunktion oder bei Patienten mit Spinaloperation oder Spinaldeformation in der Vorgeschichte. Zur Verringerung des potenziellen Blutungsrisikos im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Danaparoid-Natrium und Epidural- oder Spinalanästhesie/-Analgesie oder Spinalpunktion sollten Sie das pharmakokinetische Profil von Danaparoid-Natrium berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Legen oder Entfernen eines Epiduralkatheters oder eine Lumbalpunktion wird am besten vorgenommen, wenn die gerinnungshemmende Wirkung von Danaparoid-Natrium gering ist; eine Bestimmung des genauen Zeitpunkts zur Erreichung einer ausreichend geringen gerinnungshemmenden Wirkung beim einzelnen Patienten ist jedoch nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 – 30 ml/Minute sind weitere Erwägungen angebracht, weil die Elimination von Danaparoid-Natrium verlängert ist.
Sollte ein Arzt die Entscheidung treffen, Antikoagulantien im Zusammenhang mit einer Epidural- oder Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion zu verabreichen, sind größte Vorsicht und häufige Überwachung erforderlich, um Anzeichen und Symptome einer neurologischen Beeinträchtigung zu erkennen, beispielsweise Rückenschmerzen, sensorische und motorische Ausfälle (Taubheit und Schwächegefühl in den unteren Extremitäten) sowie Darm- oder Blasenfunktionsstörungen. Pflegekräfte sollten in der Erkennung solcher Anzeichen und Symptome geschult sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort eine Pflegekraft oder einen Arzt zu informieren, wenn diese bei ihnen auftreten. Falls Anzeichen oder Symptome eines spinalen Hämatoms vermutet werden, leiten Sie eine dringliche Diagnose und Behandlung ein, einschließlich Erwägung einer spinalen Dekompression, wobei solch eine Behandlung neurologische Folgeschäden nicht unbedingt verhindert oder rückgängig macht.

Warnhinweise bezüglich sonstiger Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Natriumsulfit, das selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmus verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase
Danaparoid-Natrium kann gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), 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.

Überwachung von Antikoagulantien
Die Überwachung der Antikoagulationsaktivität von oralen Antikoagulantien anhand der Prothrombinzeit und des Thrombotests ist bis zu 5 Stunden nach Anwendung von Danaparoid-Natrium unzuverlässig.

Schilddrüsenfunktionstests
Daten über eine Beeinflussung von Schilddrüsenfunktionstests durch Danaparoid-Natrium liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur sehr wenige Daten über die Anwendung von Danaparoid-Natrium während der Schwangerschaft vor. Fallberichte geben keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen.
Bei der begrenzten Anzahl der Nabelschnurblutproben, die nach der Entbindung getestet wurden, gab es keinen Nachweis für eine Anti-Xa-Aktivität aufgrund von Danaparoid-Natrium.
Tierexperimentelle Untersuchungen lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).
Danaparoid-Natrium wird nicht zur allgemeinen Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen, kann jedoch angewendet werden, wenn keine andere antithrombotische Behandlung aus medizinischer Sicht vertretbar ist (z. B. bei HIT Patienten oder verzögerten Heparin-induzierten Empfindlichkeitsreaktionen der Haut).

Stillzeit
Proben von Muttermilch, die auf Anti-Xa-Aktivität getestet wurden, zeigten keine oder eine vernachlässigbare Menge an Anti-Xa-Aktivität (die im Magen des Kindes hydrolysiert und als unbedenklich eingestuft würden).
Auch wenn nur wenige Daten vorliegen, kann Danaparoid-Natrium während der Stillzeit angewendet werden, falls eine alternative antithrombotische Behandlung aus medizinischer Sicht nicht vertretbar ist (z. B. bei HIT Patienten).

Fertilität
Zur Wirkung von Danaparoid-Natrium auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.

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

Auswirkungen von Danaparoid-Natrium auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Danaparoid-Natrium kann das Blutungsrisiko erhöhen.

Folgende Konvention gilt für die Klassifizierung von Nebenwirkungen hinsichtlich der Häufigkeit:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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.

Blutungen werden als Nebenwirkungen von Danaparoid-Natrium 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 unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin bei epiduraler oder spinaler Anästhesie und spinaler Punktion berichtet. Diese Hämatome haben zu verschiedenen neurologischen Ausfällen einschließlich verlängerter oder andauernder Paralyse geführt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Es gibt nur begrenzte Erfahrung zur Anwendung von Danaparoid-Natrium bei Kindern. Das Sicherheitsprofil von Danaparoid-Natrium bei Kindern und Jugendlichen scheint sich jedoch nicht von dem bei Erwachsenen zu unterscheiden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Bedeutung. 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.

System-Organklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie*, Heparin-induzierte Thrombozytopenie		Immunthrombozytopenische Purpura
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, eingriffsbedingte Hämorrhagie	Blutung an der Inzisionsstelle, Anastomosenblutung

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer schweren Blutung, sofern sie nicht durch einen chirurgischen Fehler bedingt ist, muss die Gabe von Danaparoid-Natrium 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 Danaparoid-Natrium 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 Danaparoid-Natrium auf die Anti-Xa-Aktivität 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.

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-Wirkungs-Kurve 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-/Anti-Thrombin-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 Anti-Thrombin-Aktivität wird sowohl durch Heparin-Cofaktor II als auch durch Antithrombin vermittelt. Wie in Tierversuchen gezeigt wurde, kann die Fraktion des Heparansulfates, welches mit niedriger Affinität zu Antithrombin 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.

Danaparoid-Natrium 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 Danaparoid-Natrium erklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Weiterhin beeinflusst Danaparoid-Natrium die Wechselwirkung zwischen Heparin-induzierten Antithrombozyten-Antikörpern und seinen Antigenen und vermindert somit möglicherweise die Aktivierung der Thrombozyten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Im Folgenden wird die klinische Erfahrung mit der Anwendung von Orgaran bei 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.

- *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 verabreichte 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.

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, daher wird sie zu Überwachungszwecken verwendet.

Absorption
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. 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.

Elimination
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.

Danaparoid-Natrium wird vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden, und Tierversuche zeigen, dass die Leber nicht an der Metabolisierung von Danaparoid-Natrium beteiligt ist.

Nierenfunktionsstörung
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 Danaparoid-Natrium 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

Dieses Arzneimittel darf nicht gemischt mit anderen Arzneimitteln gegeben werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität des mit üblichen Infusionslösungen verdünnten Danaparoid-Natrium 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. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

Danaparoid-Natrium 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

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

43761.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Juli 2003

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt