



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

innohep[®] multi 10.000 Anti-Xa I.E./ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung entspricht 10.000 Anti-Xa I.E.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

10 mg Benzylalkohol pro ml und Natrium (Gesamtmenge < 23 mg/Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Durchstechflasche enthält eine klare, farblose oder leicht gelbliche Flüssigkeit. Sie ist nicht getrübt und es entsteht kein Bodensatz bei Lagerung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko (z. B. Allgemeinchirurgie).

Hinweis: Bewährte zusätzliche nicht medikamentöse postoperative antithrombotische Maßnahmen sind weiterhin zu fördern.

Gerinnungshemmung in intravenösen Nadeln, Schläuchen und Apparaturen bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Thromboembolie-Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Thromboserisiko (Allgemeinchirurgie):

3.500 Anti-Xa I.E. subkutan am Tag des Eingriffs 2 Stunden vor der Operation, danach einmal täglich 3.500 Anti-Xa IE für die Dauer von 7 bis 10 Tagen.

Hämodialyse

(Dauer weniger als 4 Stunden):

Eine Dosis von 2.000 bis 2.500 Anti-Xa I.E. als Bolusgabe zu Beginn der Dialyse .

Hämodialyse

(Dauer mehr als 4 Stunden):

Eine Dosis von 2.500 Anti-Xa I.E. als Bolusgabe zu Beginn der Dialyse, gefolgt von 750 Anti-Xa I.E. pro Stunde als Dauerinfusion.

Dosisanpassung:

Falls notwendig, kann die Bolusgabe jedes Mal in Schritten von 250–500 Anti-Xa I.E. erhöht oder reduziert werden, bis eine ausreichende Wirkung erreicht ist.

Im Falle einer Bluttransfusion oder der Verabreichung eines Erythrozytenkonzentrates kann eine Injektion von 500 bis 1.000 Anti-Xa IE als Extra-Bolus verabreicht werden.

Überwachung der Dosis:

Die Bestimmung der Plasma-Anti-Xa-Aktivität kann zur Überwachung der innohep[®] multi Dosierung während der Hämodialyse angewendet werden. Der Plasma-Anti-Xa-Wert sollte eine Stunde nach der Verabreichung ungefähr 0,5 Anti-Xa IE betragen.

Verschiedene niedermolekulare Heparine sind nicht notwendigerweise gleichwertig. Deshalb müssen jeweils die spezifische Dosierung und die Hinweise für die Art der Anwendung befolgt werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von innohep[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wird eine Beeinträchtigung der Nieren vermutet, soll die Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance abgeschätzt werden (unter Verwendung einer Formel auf Basis des Serum-Kreatinins). Die vorhandene Datenlage belegt, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance bis ≥ 20 ml/min keine Akkumulation stattfindet. Dennoch wird empfohlen, Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit Vorsicht zu behandeln. Für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min ist die vorliegende Datenlage begrenzt. Siehe Abschnitt 4.4: Eingeschränkte Nierenfunktion.

Ältere Patienten

innohep[®] sollte bei älteren Patienten mit der Standard Dosierung angewendet werden. Bei der Behandlung von älteren Patienten, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist, ist Vorsicht geboten. Bei Verdacht einer eingeschränkten Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2: Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Abschnitt 4.4: Eingeschränkte Nierenfunktion.

Art der Anwendung

Parenterale Produkte sollten vor der Anwendung visuell inspiziert werden. Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn Eintrübungen oder Niederschlag zu beobachten sind. Die Flüssigkeit kann sich während der Lagerung gelb verfärben, ist aber dennoch verwendbar.

Zur Thromboembolie-Prophylaxe ist die Dosis von innohep[®] multi subkutan zu verabreichen.

Zur Hämodialyse ist die Dosis von innohep[®] multi in die arterielle Seite des Dialysators oder intravenös zu verabreichen. Der Dialysator kann mit 500–1.000 ml isotonischer Kochsalzlösung (9 mg/ml) gespült werden, die 5.000 Anti-Xa IE innohep[®] multi pro Liter enthält

Zur genauen Art der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktuelle oder aus der Anamnese bekannte immunvermittelte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) (siehe Abschnitt 4.4).

Akute schwere Blutungen oder Zustände, die schwere Blutungen begünstigen. Eine schwere Blutung ist dadurch definiert, dass eines der drei nachfolgenden Kriterien erfüllt ist:

- Auftreten in einem kritischen Bereich oder Organ (z. B: intrakranial, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär oder perikardial, intrauterin oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom),
- Abfall des Hämoglobin Wertes um 20 g/l (1,24 mmol/l) oder mehr, oder
- Transfusion von zwei oder mehr Einheiten von Vollblut oder roten Blutkörperchen erforderlich.

Septische Endokarditis

innohep[®] multi enthält 10 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel. Diese Formulierung darf aufgrund des Risikos der Schnappatmung nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neuroaxiale Anästhesie

Bei Patienten, die prophylaktische Dosen von innohep[®] bekommen, ist bei der Durchführung einer neuroaxialen Anästhesie oder einer Lumbalpunktion Vorsicht geboten, da das Risiko der Bildung eines Spinalhämatoms mit der Folge einer vorübergehenden oder permanenten Lähmung besteht. Ein Mindestabstand von 12 Stunden sollte zwischen der letzten prophylaktischen Dosis und dem Setzen der Nadel bzw. des Katheters eingehalten werden. Bei weiterführenden Verfahren sollte ein ähnlicher Abstand vor Entfernen des Katheters eingehalten werden. Darüber hinaus sollte die Behandlung mit innohep[®] erst 4–6 Stunden nach Durchführung der Spinalanästhesie oder nach Entfernen des Katheters fortgeführt werden. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von neurologischen Verletzungen überwacht werden.

Blutungsneigung

innohep[®] darf Patienten mit Blutungsneigung nur mit Vorsicht verabreicht werden. Zu Patienten mit starker Blutungsneigung siehe Abschnitt 4.3. Die Kombination mit Arzneimitteln, die die Funktion der Blutplättchen oder die Gerinnung beeinflussen, soll vermieden oder aber engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Intramuskuläre Injektionen

Aufgrund des Risikos von Hämatomen sollte innohep[®] nicht intramuskulär verabreicht werden. Darüber hinaus sollten gleichzeitige intramuskuläre Injektionen vermieden werden.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Aufgrund des Risikos immunvermittelter, Heparin-induzierter Thrombozytopenie (Typ II) soll die Thrombozytenzahl vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen danach gemessen werden. Bei Patienten, die eine immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) entwickeln, muss innohep[®] abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Die Thrombozytenzahl normalisiert sich für gewöhnlich innerhalb von 2–4 Wochen nach Absetzen.



Hyperkaliämie

Heparin-Produkte können die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu einer Hyperkaliämie führt. Risikofaktoren schließen Diabetes mellitus, chronisches Nierenversagen, vorbestehende metabolische Azidose, erhöhte Plasma-Kaliumspiegel vor Behandlungsbeginn, die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die den Plasma-Kaliumspiegel erhöhen können, sowie die langfristige Anwendung von innohep® ein. Bei Risikopatienten sollte der Kaliumspiegel vor Beginn der Behandlung mit innohep® gemessen und dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Heparinbedingte Hyperkaliämie ist normalerweise nach Beenden der Behandlung reversibel, allerdings sollten andere Therapieansätze in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung mit innohep® als lebensrettend eingestuft wird (z. B. Verringerung der Kalium-Einnahme, Absetzen anderer Arzneimittel, die das Kalium-Gleichgewicht beeinflussen können).

Herzklappenprothesen

Über therapeutische Misserfolge wurde bei Patienten mit Herzklappenprothesen berichtet, die eine volle gerinnungshemmende Dosis von innohep® oder anderen niedermolekularen Heparinen erhalten haben. Die Anwendung von innohep® wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorhandene Datenlage belegt, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance bis ≥ 20 ml/Min keine Akkumulation stattfindet. Obwohl eine Anti-Xa-Überwachung die am besten geeignete Methode zur Messung der pharmakodynamischen Wirkung von innohep® ist, ist sie zur Vorhersage eines Blutungsrisikos nur bedingt geeignet. Dennoch sollte die Überwachung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) mit Vorsicht zu behandeln. Für Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance unter 20 ml/Min ist die vorliegende Datenlage begrenzt.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen ist die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöht (siehe Abschnitt 4.4: Eingeschränkte Nierenfunktion). Deshalb sollte innohep® an ältere Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen

innohep® multi enthält 10 mg/ml des Konservierungsmittels Benzylalkohol. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der gerinnungshemmende Effekt von innohep® kann durch andere, das Gerin-

nungssystem beeinflussende Arzneimittel verstärkt werden, z. B. solche, die die Thrombozytenfunktion inhibieren (z. B. Acetylsalicylsäure und andere nicht-steroidale Entzündungshemmer), thrombolytisch wirksame Mittel, Vitamin K-Antagonisten, aktiviertes C-Protein, direkte Faktor Xa- und IIa-Inhibitoren und hochdosierte Penicillin-Therapie. Solche Kombinationen sollen vermieden oder nur unter engmaschiger Überwachung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Behandlung schwangerer Frauen mit Antikoagulanzen sollte durch einen entsprechend erfahrenen Arzt erfolgen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 2.200 Schwangerschaftsverläufe) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Tinzaparin hin. Tinzaparin ist nicht plazentagängig. innohep® kann während aller Trimester der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Epidurale Anästhesie

Bei Patienten, die eine neuroaxiale Anästhesie erhalten, sind therapeutische Dosen von innohep® (175 I.E./kg) aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen kontraindiziert. Deshalb sollte eine epidurale Anästhesie bei schwangeren Frauen immer bis mindestens 24 Stunden nach Gabe der letzten therapeutischen Dosis von innohep® verschoben werden. Prophylaktische Dosen können angewendet werden, solange ein Abstand von mindestens 12 Stunden zwischen der letzten innohep®-Gabe und dem Setzen der Kanüle bzw. des Katheters eingehalten wird.

Schwangere Frauen mit Herzklappenprothese:

Bei schwangeren Frauen mit Herzklappenprothese wurde über Therapieversagen bei vollen gerinnungshemmenden Dosen von innohep® oder anderen niedermolekularen Heparinen berichtet. innohep® kann für die Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen werden.

Sonstige Bestandteile

innohep® multi enthält Benzylalkohol. Da dieses Konservierungsmittel die Plazenta passieren kann, soll während der Schwangerschaft die innohep®-Darreichungsform ohne Benzylalkohol (die Fertigspritze) verwendet werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien belegen, dass Tinzaparin minimal über die Muttermilch ausgeschieden wird.

Es ist nicht bekannt, ob Tinzaparin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Obwohl die orale Aufnahme von niedermolekularen Heparinen unwahrscheinlich ist, kann ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder nicht ausgeschlossen werden. Bei Risikopatientinnen ist die Gefahr von venösen Throm-

boembolien während der ersten 6 Wochen nach der Geburt des Kindes besonders hoch. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit innohep® zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Hinsichtlich der Fertilität liegen keine klinischen Studien mit innohep® vor.

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

innohep® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungsereignisse, Anämie aufgrund von Blutungen und Reaktionen an der Einstichstelle.

Blutungen können in verschiedenen Schweregraden in allen Organen auftreten. Komplikationen können vor allem bei Verabreichung hoher Dosen auftreten. Obwohl schwere Blutungen nur gelegentlich auftreten, wurde in einigen Fällen über Todesfälle oder anhaltende Behinderung berichtet.

Eine immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) manifestiert sich weitgehend innerhalb von 5 bis 14 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die im Vorfeld mit Heparin behandelt wurden, eine rasch einsetzende Form beschrieben. Eine immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) kann mit einer arteriellen und venösen Thrombose assoziiert sein. Die Gabe von innohep® muss in allen Fällen von immunvermittelter, Heparin-induzierter Thrombozytopenie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen kann innohep® eine Hyperkaliämie aufgrund von Hypoaldosteronismus hervorrufen. Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.4).

In manchen Fällen können schwere allergische Reaktionen auftreten. Diese beinhalten seltene Fälle von Hautnekrosen, toxische Hautausschläge (z. B. Steven-Johnson Syndrom), Angioödem und Anaphylaxien. Die Behandlung sollte beim geringsten Verdacht auf solch schwere Reaktionen sofort abgebrochen werden.

Die Abschätzung der Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf einer zusammengefassten Analyse von Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten.

Die unerwünschten Wirkungen sind anhand des MedDRA System Organklassen (SOC) aufgelistet, wobei die einzelnen unerwünschten Wirkungen nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkung, aufgelistet werden. Innerhalb einer Häufigkeitsgruppierung sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.



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

Siehe Tabelle

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 beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Blutungen stellen die Hauptkomplikation einer Überdosierung dar. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von innohep® (siehe Abschnitt 5.2) können kleinere Blutungen durch Abbruch der Behandlung konservativ behandelt werden. Schwere Blutungen können die Gabe des Antidots Protaminsulfat notwendig machen. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe, Tinzaparin

ATC-Code: B 01 AB 10

Tinzaparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin vom Schwein mit einem Anti-Xa-/Anti-IIa-Verhältnis zwischen 1,5 und 2,5. Tinzaparin-Natrium wird durch enzymatische Depolymerisation von konventionellem unfraktioniertem Heparin hergestellt. Wie konventionelles Heparin, wirkt Tinzaparin-Natrium als Antikoagulans durch Verstärkung der Antithrombin-III-Inhibition von aktivierten Koagulationsfaktoren, in erster Linie Faktor Xa.

Die biologische Aktivität von Tinzaparin-Natrium ist gegen den aktuellen „Internationalen Standard für Heparin niedriger Molekülmasse“ standardisiert, ausgedrückt in Anti-Xa Internationalen Einheiten (I.E.).

Die Anti-Xa-Aktivität von Tinzaparin-Natrium liegt zwischen 70 und 120 I.E./mg. Die Anti-IIa-Aktivität von Tinzaparin-Natrium ist etwa 55 I.E./mg. Der charakteristische Wert für die mittlere Molekülmasse von Tinzaparin-Natrium liegt bei 6.500. Der prozentuale Anteil von Molekülketten mit einer Masse unter 2.000 ist geringer als 10,0%. Der prozentuale Anteil von Molekülketten mit einer Masse zwischen 2.000 und 8.000 liegt zwischen 60,0 und 72,0% (normalerweise 66%). Der prozentuale Anteil von Molekülketten mit einer Masse über 8.000 liegt zwischen 22,0 und 36,0%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit, die auf der Anti-Xa Aktivität nach subkutaner Verabreichung beruht, beträgt ungefähr 90% und

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Anämie (inkl. erniedrigten Hämoglobinwert)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Thrombozytopenie (Typ I) (inkl. reduzierter Thrombozytenzahl)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II), Thrombozytose
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Überempfindlichkeit
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Hyperkaliämie
Gefäßerkrankungen	
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Blutung Hämatom
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Blutergüsse, Ecchymose und Purpura
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	erhöhte Leberenzymwerte (inkl. erhöhte Transaminasen, ALT, AST und GGT)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Dermatitis (inkl. allergischer und bullöser Dermatitis) Hautausschlag Juckreiz
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Toxische Hautausschläge (inkl. Stevens-Johnson Syndrom) Hautnekrose Angioödem Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Osteoporose (in Verbindung mit Langzeitanwendung)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Reaktionen an der Einstichstelle (inkl. Hämatombildung an der Einstichstelle, Blutung, Schmerzen, Juckreiz, Knötchenbildung, Erythem und Extravasation)

die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Aktivität liegt bei 4–6 Stunden. Die terminale Halbwertszeit liegt bei circa 3,7 Stunden. Aufgrund der langen Halbwertszeit der pharmakologischen Wirkung von innohep® multi ist eine einmal tägliche Gabe ausreichend.

Tinzaparin-Natrium wird in der Leber durch Depolymerisation geringfügig metabolisiert und über die Nieren in unveränderter oder nahezu unveränderter Form ausgeschieden.

Die pharmakokinetische Eigenschaft von innohep® wurde an schwangeren Frauen untersucht. Daten sequentieller pharmakokinetischer Überwachungen an 55 schwangeren Frauen legen den Schluss nahe, dass sich die pharmakokinetischen Eigenschaften bei Schwangeren im Vergleich zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von nicht schwangeren Frauen nicht unterscheiden. Es zeigte sich ein geringer, aber statistisch nicht signifikanter Abfall des Anti-Xa-Spiegels mit fortschreitender Schwangerschaft. Eine gelegentliche Kontrolle des maximalen

Anti-Xa-Spiegels 4 Stunden nach der Verabreichung von Tinzaparin-Natrium wird in den ersten Wochen der Behandlung sowie später in der Schwangerschaft empfohlen.

Nach einer intravenösen Bolus-Injektion von 2.500 Anti-Xa I.E., die Dialysepatienten verabreicht wurde, beträgt die beobachtete Halbwertszeit 2,5 Stunden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften werden durch Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität überwacht. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Plasma-Anti-Xa und der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Heparine und niedermolekulare Heparine (LMWH) sind normalerweise nur wenig toxisch; dies trifft auch auf Tinzaparin-Natrium zu. Der wesentliche Effekt, der in Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Mutagenität beobachtet wurde, sind Blutungen, die durch die Verabreichung sehr hoher Dosen verursacht wurden.



Nach intramuskulärer Applikation von niedermolekularem Heparin am Tier wurden nekrotisierende Hämatome beobachtet. Osteoporotische Effekte traten in einer Studie über 12 Monate an Ratten auf. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf ein teratogenes Potenzial von niedermolekularem Heparin in Dosierungen bis 25 mg/kg Körpergewicht. Gewichtsabnahme gegenüber Kontrollgruppen wurde bei mit 10 mg/kg Körpergewicht pränatal exponierten Feten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol 10 mg
Natriumacetat 3 H₂O
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Die Durchstechflasche muss 14 Tage nach dem ersten Öffnen verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehältnis:
10 Durchstechflaschen zu 2 ml
10 Durchstechflaschen zu 5 ml
Klinikpackung mit 10 Durchstechflaschen zu 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

Örtlicher Vertreter:
LEO Pharma GmbH
Frankfurter Straße 233 A3
63263 Neu-Isenburg
Telefon: 06102/201-0
Telefax: 06102/201-200

8. ZULASSUNGSNUMMER

26825.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.05.1992
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt