1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Enoxaparin-Natrium 100.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 1000 mg) in 10,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol (150 mg in 10,0 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z. B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE),
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI – non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen.
  Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels subkutaner Injektion.
Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien

Enoxaparin-Natrium kann subkutan in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.
Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (*Vena iliaca*) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.
Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s. c.-Injektion für 5 bis 10 Tage, gefolgt von einer s. c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse
Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.
Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.
  Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Auf-

sättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer subkutanen Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten ≥ 75 Jahren siehe unter „Ältere Patienten".
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte subkutane Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten, Absatz „Eingeschränkte Nierenfunktion", und Abschnitt 4.4). Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten ≥ 75 Jahren darf kein anfänglicher intravenöser Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion" und Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Stark eingeschränkte Nierenfunktion
Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15 – 30 ml/min):

Siehe Tabelle 1

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion
Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

Inhixa Injektionslösung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als subkutane Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

Technik der s. c. Injektion

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s. c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. In einigen Fällen ist es nicht möglich, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

i. v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
Für eine intravenöse Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht

Tabelle 1

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) subkutan einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s. c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 × 3.000 IE (30 mg) intravenöser Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer intravenöser Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden

mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Port von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)
Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den intravenösen Zugang injiziert werden.

Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde
Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.
Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:
30 ml Flüssigkeit werden aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnommen und verworfen. Der gesamte Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze wird in die im Beutel verbleibenden 20 ml injiziert und der Beutelinhalt wird vorsichtig durchmischt. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den intravenösen Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) × 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den intravenösen Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

Siehe Tabelle 2

Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

Tabelle 2

Gewicht	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	[IE]	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.
Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt. Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)
Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.
Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie/-analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*
  Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.
  Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.
  Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.
  Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.
- *Dosierung zur Behandlung*
  Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

Eine Anti-Xa-Aktivität ist zu den vorgenannten Zeitpunkten noch feststellbar und diese Intervalle garantieren nicht, dass ein rückenmarknahes Hämatom vermieden wird. Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralpunktion bzw. Katheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), Benzylalkohol, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokalregionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Enoxaparin-Zubereitung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol (siehe Abschnitt 6.1) nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktoide Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss

auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlusssystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten intravenösen/subkutanen Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15 – 30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).
Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m^2) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

Benzylalkohol

Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.
Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3) verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt,ist nicht

bekannt. Aufgrund des erhöhten Akkumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen.
Große Mengen dieses Arzneimittels, das Benzylalkohol enthält, sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Schwangeren sowie bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:
- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,
- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:
- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen*
  Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.
Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.
Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.
Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Da Benzylalkohol die Plazentaschranke passiert, wird empfohlen, auf Zubereitungen ohne Benzylalkohol auszuweichen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) subkutan einmal täglich für die TVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) intravenös als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen" unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
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 ab-

schätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Häufig: Blutung, Blutungsanämie*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie*
- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Immunsystems
- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock*

Erkrankungen des Nervensystems
- Häufig: Kopfschmerzen*

Gefäßerkrankungen
- Selten: Spinalhämatom* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen
- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung*
- Selten: cholestatischer Leberschaden*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Selten: Alopezie*
- Selten: kutane Vaskulitis*, Hautnekrose*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
- Selten: Osteoporose* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

Untersuchungen
- Selten: Hyperkaliämie* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen
Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um ≥ 2 g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Siehe Tabelle 3

Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)
Siehe Tabelle 4

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intravenöser Anwendung von Benzylalkohol wurden bei Neugeborenen schwerwie-

Tabelle 3

Systemorganklasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Sehr häufig:* Blutung α *Selten:* Retro-peritoneale Blutung	*Häufig:* Blutung α	*Sehr häufig:* Blutung α *Gelegentlich:* Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	*Häufig β:* Blutung	*Häufig:* Blutung α *Selten:* Retroperitoneale Blutung	*Häufig:* Blutung α *Gelegentlich:* Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung

α: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.
β: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

Tabelle 4

Systemorganklasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Sehr häufig:* Thrombozytose β *Häufig:* Thrombozytopenie	*Gelegentlich:* Thrombozytopenie	*Sehr häufig:* Thrombozytose β *Häufig:* Thrombozytopenie	*Nicht bekannt:* Thrombozytopenie	*Gelegentlich:* Thrombozytopenie	*Häufig:* Thrombozytose β, Thrombozytopenie *Sehr selten:* Immuno-allergische Thrombozytopenie

β Thrombozytenanstieg > 400 G/l

gende unerwünschte Reaktionen und Todesfälle beobachtet („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Kumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame intravenöse Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01AB05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

In einem gereinigten System *in vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.
In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führte zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff
In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenksersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVT war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.
Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Siehe Tabelle 5

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenksersatz initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation
In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxa-

Tabelle 5

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo einmal täglich subkutan n (%)
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximale TVT (%)	5 (5.6)#	7 (8,8)

* p-Wert versus Placebo = 0,008
\# p-Wert versus Placebo = 0,537

parin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).
Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche subkutane Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Siehe Tabelle 6

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger.
Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

Therapie von TVT mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan, (2) alle 12 Stunden 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan oder (3) einen intravenösen Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Siehe Tabelle 7

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein – oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s. c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s. c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal tägliche Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal tägliche Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezüglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95 % KI: 0,499 – 1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-

Tabelle 6

	Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis
* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Tabelle 7

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich subkutan n (%)	Heparin an aPTT angepasste intravenöse Therapie n (%)
Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Gesamt-VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)
* Die 95%igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:
– Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (–3,0 bis 3,5),
– Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (–4,2 bis 1,7).

tödlicher) Blutungen und der Gesamtmortalität (siehe Tabelle).

Siehe Tabelle 8

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

Siehe Tabelle 9

Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfraktioniertes Standardheparin intravenös in einer aPTT-angepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).
Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der Subkutaninjektionsstelle.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie

Ergebnis	Enoxaparin n = 3526	Andere NMH n = 925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95 % Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499 – 1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899 – 2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550 – 1,410]
Gesamtmortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813 – 1,165]

Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen intravenösen Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfraktioniertes Heparin intravenös in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre adjustiert. Die subkutanen Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).
Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte subkutane Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem intravenösen Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.
Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ($p < 0,001$).
Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ($p < 0,001$) war. Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisa-

Tabelle 9: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben

Ergebnisse N (%) (95 % KI)	Enoxaparin gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU-autorisierte NMHs
		Enoxaparin OD	Enoxaparin BID	Enoxaparin BID to OD	Enoxaparin OD to BID	Enoxaparin mehrmals gewechselt	
	N = 1432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 % – 6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 % – 9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 % – 5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 % – 4,0 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 % – 7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 % – 9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 % – 9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 % – 7,3 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	6 (154 %) (3,5 % – 27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 % – 6,1 %)
Klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Blutungsereignisse	87 (6,1 %) (4,8 % – 7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 % – 8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 % – 8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 % – 7,9 %)	1 (7,1 %) (0 % – 22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 % – 20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 % – 7,8 %)
Gesamtmortalität	666 (46,5 %) (43,9 % – 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 % – 44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 % – 65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 % – 40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 % – 72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 % – 57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 % – 41,3 %)
LE oder Blutungsereignisse mit Todesfolge	48 (3,4 %) (2,4 % – 4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 % – 2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 % – 8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 % – 2,3 %)	0 (0 %) –	1 (2,6 %) (0 % – 7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 % – 4,1 %)

* Alle Daten mit 95 % KI

tion des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.
Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest: p = 0,27).
Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts aus Tod, erneutem Myokardinfarkt oder intrakranieller Blutung nach 30 Tagen (als Maß für den klinischen Gesamtvorteil) war in der Enoxaparin-Gruppe (10,1 %) signifikant (p < 0,0001) niedriger als in der Heparin-Gruppe (12,2 %), was eine Reduktion des relativen Risikos um 17 % zugunsten der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium darstellt.
Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher (p < 0,0001) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).
Der günstige Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt, der während der ersten 30 Tage beobachtet wurde, blieb auch in der 12-monatigen Nachbeobachtungsperiode erhalten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B – C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter subkutaner und nach einmaliger intravenöser Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden.
Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen subkutanen Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein intravenöser Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist.
Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich wird der Steady State zwischen dem 3. und 4. Tag erreicht, wobei die durchschnittliche Exposition etwa 65 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.
Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach subkutaner Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringerter biologischer Aktivität metabolisiert.

Elimination

Enoxaparin-Natrium ist ein Wirkstoff mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen intravenösen Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg).
Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung.
Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion
In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hämodialyse
Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) intravenös appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

Gewicht
Nach wiederholter subkutaner Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30 – 48 kg/m^2) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach subkutaner Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Expositi-

on nach einmaliger subkutaner Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag subkutan über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag subkutan oder intravenös über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei subkutanen Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in subkutanen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

s. c. Injektion

Darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

i. v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen nicht länger als 28 Tage bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ansonsten unterliegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders.

Mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose Injektionslösung verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden, sofern eine mikrobielle Kontamination nicht durch die Vorgehensweise bei der Verdünnung ausgeschlossen wurde. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und weißen Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Packungen zu je 1 und 5 Durchstechflaschen mit 10 ml Inhalt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

10. STAND DER INFORMATION

07.03.2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt