

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clexane® multidose 100 mg/ml
Clexane® multidose 100 mg/ml akut
Clexane® multidose 100 mg/ml Praxis

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Enoxaparin-Natrium (entsprechend 10.000 I.E. anti-Xa).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 15 mg Benzylalkohol pro 1 ml (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen:
- Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko (z. B. Allgemeinchirurgie).
- Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie).
- Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko bei akuten schweren internistischen Erkrankungen (Herzinsuffizienz NYHA III bzw. IV, Infektionen, respiratorischen Erkrankungen), die eine weitgehende Immobilisation zur Folge haben.
- Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie.
- Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI):
Clexane ist indiziert zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina Pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt.

Von der Behandlung mit Clexane profitieren am ehesten Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Schmerzsymptomatik behandelt werden und die ischämische EKG-Veränderungen und/oder erhöhte kardiale Enzymkonzentrationen vor Therapiebeginn aufweisen.

Hinweise:

Falls eine koronare Bypass-Operation während der Clexane-Therapie notwendig wird, sollte Clexane abgesetzt und der Patient auf die übliche antithrombotische Standardtherapie (z. B. unfractioniertes Heparin) umgestellt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Clexane wird, falls nicht kontraindiziert, zusätzlich zu 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag angewendet.

- Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei Patienten, die konservativ oder zunächst konservativ mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden.
- Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

– Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen

Bei der Wahl der Dosierung ist das individuelle Thromboserisiko des Patienten zu beurteilen, das sich aus der Art und Dauer eines operativen Eingriffes, einer akuten internistischen Erkrankung, der Immobilisation sowie weiter gehenden Risikofaktoren ergibt.

– Peri- und postoperative Primärprophylaxe bei niedrigem oder mittlerem Thromboserisiko

Bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko (z. B. in der Allgemeinchirurgie) erzielt man eine wirksame Prävention durch eine einmal tägliche Injektion von 20 mg Enoxaparin-Natrium (entsprechend 0,2 ml Clexane). Die erste Injektion sollte etwa zwei Stunden vor der Operation erfolgen.

– Peri- und postoperative Primärprophylaxe bei hohem Thromboserisiko

Bei Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko (z. B. im Zusammenhang mit einer orthopädisch-chirurgischen Behandlung) sollten einmal täglich 40 mg Enoxaparin-Natrium (entsprechend 0,4 ml Clexane) injiziert werden. Die erste Injektion sollte etwa 12 Stunden vor der Operation erfolgen.

– Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht chirurgischen Patienten

Bei Patienten mit einem mittleren oder hohen thromboembolischen Risiko und akuten, schweren internistischen Erkrankungen mit weitgehender Immobilisation sollten einmal täglich

40 mg (entsprechend 0,4 ml Clexane) injiziert werden.

– Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie

Zur Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie wird Clexane in einer Dosierung von 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht zweimal täglich injiziert. Für die Einzelinjektion ergibt sich das Injektionsvolumen in ml aus dem jeweiligen Körpergewicht geteilt durch 100. Das sich ergebende Injektionsvolumen kann auf die erste Dezimalstelle ab- bzw. aufgerundet werden (siehe Tabelle 1).

– Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI)

Die Dosierung beträgt 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Für die Einzelinjektion ergibt sich das Injektionsvolumen in ml aus dem jeweiligen Körpergewicht geteilt durch 100. Das sich ergebende Injektionsvolumen kann auf die erste Dezimalstelle ab- bzw. aufgerundet werden (siehe Tabelle 1).

Gleichzeitig soll – falls nicht kontraindiziert – Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 bis 325 mg gegeben werden.

– Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI)

Die Therapie wird mit einem einzelnen intravenösen Bolus von 30 mg Enoxaparin-Natrium, unmittelbar gefolgt von einer Dosis von 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht subkutan eingeleitet. Anschließend wird alle 12 Stunden 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht subkutan verabreicht. Die ersten beiden subkutanen Dosen dürfen jeweils maximal 100 mg Enoxaparin betragen. Diese Obergrenze gilt nicht für die nachfolgenden subkutanen Dosierungen. Bezüglich des praktischen Vorgehens zur i.v. Gabe siehe diesen Abschnitt unter „Art der Anwendung“. Für die subkutane Einzelinjektion ergibt sich das Injektionsvolumen in ml aus dem jeweiligen Körpergewicht geteilt durch 100. Das sich ergebende Injektionsvolumen kann auf die erste Dezimalstelle ab- bzw. aufgerundet werden (siehe Tabelle 1). Diese Dosierung gilt für Patienten unter 75 Jahren. Für Patienten ab 75 Jahren siehe Abschnitt „Ältere Patienten“.

Tabelle 1: Dosierungstabelle für die Therapie von tiefen Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie, der instabilen Angina Pectoris, des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) und des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) (hier nur für die subkutane Applikation)

Körpergewicht	Einzeldosis in mg Wirkstoff	Einzeldosis in ml Injektionslösung Clexane
45 bis 54 kg	50 mg	0,5 ml
55 bis 64 kg	60 mg	0,6 ml
65 bis 74 kg	70 mg	0,7 ml
75 bis 84 kg	80 mg	0,8 ml
85 bis 94 kg	90 mg	0,9 ml
95 bis 104 kg	100 mg	1,0 ml

Tabelle 2: Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, KG = Körpergewicht)

Indikation	Dosierregime
Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko	20 mg s. c. 1× täglich
Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko	30 mg s. c. 1× täglich
Thromboseprophylaxe bei nicht chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko	30 mg s. c. 1× täglich
Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie	1 mg/kg KG s. c. 1× täglich
Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI)	1 mg/kg KG s. c. 1× täglich
Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) (Patienten unter 75 Jahren)	Einmalig 30 mg i. v. Bolus plus 1 mg/kg KG s. c. und dann 1 mg/kg KG s. c. alle 24 h (max. 100 mg für die erste s. c. Dosis)
Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) (Patienten ab 75 Jahren)	Kein i. v. Bolus, initial 1 mg/kg KG s. c., und dann 1 mg/kg KG s. c. alle 24 h (max. 100 mg für die erste s. c. Dosis)

Bei gleichzeitiger Verabreichung eines Thrombolytikums (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Clexane innerhalb von 15 Minuten vor bis 30 Minuten nach dem Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden. Alle Patienten, bei denen ein ST-Hebungs-Myokardinfarkt festgestellt wurde, sollten sofort 75 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) einmal täglich erhalten und diese Therapie fortsetzen, falls keine Kontraindikationen bestehen.

Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Falls die letzte subkutane Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgte, ist keine weitere Dosis erforderlich. Falls sie länger als 8 Stunden zurückliegt, sollte ein intravenöser Bolus von 0,3 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht verabreicht werden.

– Hämodialyse

Die Dosis muss für jeden Patienten individuell eingestellt werden. In Abhängigkeit von den Dialyseergebnissen in den ersten Dialysesitzungen sollten die Dosierungen in den nachfolgenden Dialysesitzungen entsprechend angepasst werden.

Bei Patienten, die sich ständig einer Hämodialyse unterziehen müssen, wird die Prävention einer Thrombose im extrakorporalen Kreislauf durch Injektion von 0,01 ml Clexane pro kg Körpergewicht in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zu Beginn der Sitzung erzielt. Diese Dosis ist gewöhnlich für eine vierstündige Hämodialysesitzung ausreichend. Sollten sich Fibrinablagerungen bilden, ist es erforderlich, in Abhängigkeit von der Restdauer der Dialyse, darüber hinaus 0,005 ml bis 0,01 ml Clexane pro kg Körpergewicht zu applizieren.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Hämorrhagierisiko (im Besonderen prä- oder postoperativ) oder mit einer progressiven hämorrhagischen Erkrankung sollten die Dialysesitzungen mit einer Dosis von 0,005 ml (doppelter Gefäßzugang) bzw. 0,0075 ml (einfacher

Gefäßzugang) Clexane pro kg Körpergewicht durchgeführt werden.

Ältere Patienten:

Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich (siehe aber auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Für die Behandlung des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei älteren Patienten ab 75 Jahren entfällt der anfängliche intravenöse 30-mg-Bolus und die initiale subkutane Dosis wird auf 0,75 mg pro kg Körpergewicht reduziert. Anschließend werden alle 12 Stunden 0,75 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht subkutan verabreicht. Die ersten beiden subkutanen Dosen dürfen jeweils maximal 75 mg Enoxaparin betragen. Diese Obergrenze gilt nicht für die nachfolgenden subkutanen Dosierungen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min bzw. 30–50 ml/min) ist zumeist keine Dosisanpassung erforderlich (zur Abschätzung der Funktionseinschränkung nach Cockcroft-Gault siehe Abschnitt 4.4). Allerdings sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird empfohlen, folgende Dosierungen zu verabreichen:

Siehe Tabelle 2.

Es liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion für subkutane Dosen über 1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich und einem Körpergewicht von mehr als 75 kg vor. Die Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Enoxaparin sollte durch Kontrollen der anti-Faktor-Xa-Spiegels überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Auf Blutungszeichen ist sorgfältig zu achten.

Patienten mit Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion:

Siehe Abschnitt 4.4 – Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Art der Anwendung

Clexane darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Subkutane Injektion

Clexane wird zur Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen, zur Therapie der tiefen Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie, der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) als subkutane Injektion gegeben. Lediglich bei der Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) geht den ansonsten ebenfalls subkutanen Injektionen ein einzelner intravenöser Bolus voraus (siehe dieser Abschnitt „Intravenöse Bolusinjektion“).

Technik der subkutanen Injektion

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden.

Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen ist vor der Injektion zu entfernen, da ein Nachlaufen von Clexane in den Einstichkanal zu einem ungefährlichen, oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reaktion führen kann. Der Tropfen sollte abgeschüttelt und nicht abgestreift werden.

Der Einstich der Injektionsnadel muss senkrecht zur Körperachse in die mit 2 Fingern abgehobene Hautfalte der vorderen seitlichen Bauchwand oder der Außenseite des Oberschenkels erfolgen. Die Hautfalte darf während der subkutanen Injektion nicht gelockert werden. Es wird empfohlen, Clexane exakt subkutan und langsam zu injizieren, ohne zu aspirieren. Danach wird die Nadel senkrecht herausgezogen und erst dann die Hautfalte langsam wieder losgelassen.

Intravenöse Bolusinjektion

Die Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) wird mit der intravenösen Injektion eines Bolus begonnen, der unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.

Technik der intravenösen Bolusinjektion (nur bei akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt [STEMI])

Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Medikamenten zu vermeiden, sollte der intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe mit ausreichend Natriumchlorid- oder Dextroselösung gespült werden, um ihn vom Arzneimittel zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit normaler Natriumchloridlösung (0,9%) oder 5% Dextrose in Wasser gegeben werden.

Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs

Für die Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse wird Clexane über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

Dauer der Anwendung

– Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe

Die Behandlung sollte im Allgemeinen, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (insbesondere wenn der Patient weitgehend immobilisiert ist), fortgeführt werden (im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation).

Bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko, die sich einem onkologischen Eingriff im Bauch- und Beckenbereich unterziehen und kein erhöhtes dispositionelles Risiko für schwere Blutungen aufweisen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe (4 Wochen) empfohlen.

Bei Patienten, die sich großen orthopädischen Eingriffen unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 35 Tagen empfohlen.

– Thromboseprophylaxe bei nicht chirurgischen Patienten

Die Behandlung sollte, solange ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht (insbesondere wenn der Patient weitgehend immobilisiert ist), fortgeführt werden (im Mittel 9 bis maximal 14 Tage).

– Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie

Die Behandlungsdauer mit Clexane soll mindestens 5 Tage betragen. Überlappend sollte innerhalb von 2 bis spätestens 3 Tagen mit der Gabe von oralen Antikoagulanzen begonnen werden und die Applikation von Clexane so lange weitergeführt werden, bis ein INR-Wert von 2 bis 3 erreicht ist.

– Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI)

Bei diesen Patienten soll die Behandlung mit Clexane über mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgeführt werden. Die übliche Behandlungsdauer beträgt im Mittel 3 Tage und sollte 5 Tage nicht überschreiten.

– Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI)

Die subkutane Behandlung wird über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus durchgeführt (je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt).

Hinweis:

Verschiedene niedermolekulare Heparine sind nicht notwendigerweise gleichwertig, denn sie unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichtes, der anti-Xa-Aktivität, der Einheiten und der Dosierung. Deshalb sollten jeweils die spezifische Dosierungsanleitung und die Hinweise für die Anwendung befolgt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Clexane darf nicht angewendet werden bei
 - Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparin-Abkömmlinge, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder gegen Benzylalkohol,
 - kürzlich zurückliegenden (z.B. innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Behand-

lung) Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem oder am Auge oder Ohr,

- kürzlich (z. B. innerhalb der letzten 30 Tage vor der Behandlung) zurückliegender, klinisch relevanter Blutung (z. B. gastro-intestinaler Blutung, makroskopisch sichtbarer Urogenitalblutung oder sonstiger anomaler Blutung),
- weniger als 6 Monate zurückliegendem oder akutem (oder Verdacht auf) hämorrhagischen Schlaganfall oder anderen intrakraniellen Blutungen,
- akuter oder anamnestisch bekannter, intrakranieller Erkrankung (Neoplasma, arteriovenöse Malformation, Aneurysma),
- klinisch relevanten Gerinnungsstörungen (hämorrhagische Diathese – auch in der Anamnese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, Thrombozytopenie),
- Magen- oder Darmulzera,
- Abortus imminens,
- schweren Leber- oder Pankreaserkrankungen,
- unkontrollierbarer schwerer Hypertonie,
- Endokarditis,
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter, allergisch bedingter Thrombozytopenie (HIT-Typ II) auf Heparin,
- Verdacht auf vaskuläre Retinopathie, Glaskörperblutungen oder anderen intra-okularen Blutungen.

Clexane darf zur Therapie der instabilen Angina Pectoris nicht angewendet werden, falls der Patient vor Therapiebeginn orale Antikoagulanzen erhalten hat mit einer INR > 1,4 bzw. aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) > 41 Sekunden.

Bei der Therapie von tiefen Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie, der instabilen Angina Pectoris, des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) und des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) darf Clexane nicht angewendet werden, wenn gleichzeitig eine Spinal-, Peridural-, Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion durchgeführt wird.

Bei der Thromboseprophylaxe sind bei Rückenmarknahen Anästhesien bzw. Punktionen die entsprechenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (siehe Abschnitt 4.4) zu beachten.

Clexane darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis zum Alter von 3 Jahren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clexane darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Clexane sollte, wie jedes andere Antikoagulans auch, nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie

- Störungen der Thrombozytenfunktion,
- gering bis mäßig eingeschränkter Leber- oder Pankreasfunktion,
- peptischen Ulzera in der Vorgeschichte,
- Verdacht auf Malignome mit Blutungsneigung,
- Nieren- und Harnleitersteinen,

- gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulanzen (siehe Abschnitt 4.5).

Clexane sollte auch nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen. Die Serumkaliumspiegel sollten bei Risikopatienten (z. B. auf Grund von Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Anwendung von Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen) während der Enoxaparin-Gabe kontrolliert werden.

Blutungen:

In Abhängigkeit von der Dosierung muss, wie bei anderen Antikoagulanzen, mit einem vermehrten Auftreten von offenen oder okkulten Blutungskomplikationen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes) gerechnet werden. Die Ursache dieser Blutungen sollte untersucht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5).

Vor Beginn einer Prophylaxe mit Enoxaparin sollten mögliche vorbestehende Blutgerinnungsanomalien abgeklärt werden.

Bei dem therapeutischen Einsatz von Clexane sollten entsprechende Laborkontrollen durchgeführt werden. Eine sorgfältige Überwachung der Anzeichen einer Blutung während der Therapie ist erforderlich, um ggf. Gegenmaßnahmen einleiten zu können (siehe auch Abschnitt 4.9).

Auch niedermolekulare Heparine können antikörpervermittelte heparininduzierte Thrombozytopenien (HIT-Typ II) auslösen (siehe auch Abschnitt 4.8). Sollte dies der Fall sein, tritt dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Behandlung auf. Daher sollen Kontrollen der Thrombozytenzahl

- vor Beginn der Enoxaparin-Gabe,
- am 1. Tag nach Beginn der Enoxaparin-Gabe und
- anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage erfolgen.

Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Enoxaparin-Gabe empfohlen.

Wenn eine bestätigte, signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet wird (30 bis 50 % des Ausgangswertes), muss Clexane sofort abgesetzt und der Patient auf eine andere Therapie umgestellt werden.

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollte der Handelsname des verschriebenen Produkts in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Anwendung bei Patienten mit künstlichen Herzklappen:

Es liegen keine ausreichenden Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Verwendung von Enoxaparin zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit künstlichen Herzklappen vor. Bei einigen Patienten wurden während einer Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin Fälle von thrombotischem Klappenverschluss berichtet. Die Begleitumstände,

einschließlich Grunderkrankungen und unzureichender klinischer Daten, lassen allerdings nur eine eingeschränkte Bewertung dieser Fälle zu. Vereinzelt waren schwangere Frauen betroffen, bei denen die Thrombose zum Tod von Mutter und Kind führte. Möglicherweise sind schwangere Frauen mit künstlichen Herzklappen stärker durch thromboembolische Ereignisse gefährdet (siehe auch Abschnitt 4.6). Bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sollte Clexane daher nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten ist grundsätzlich eine Einschränkung der Nierenfunktion in Betracht zu ziehen (siehe unten sowie Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2). Deshalb soll Enoxaparin in der Therapie bei älteren Patienten (insbesondere über 80 Jahre) mit besonderer Vorsicht angewendet werden, weil diese Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Diese Patienten sind im Hinblick auf eine Blutung eng zu überwachen. Bei der Therapie 65- bis 75-jähriger Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) wurden vermehrt Blutungsergebnisse beobachtet. Möglicherweise besitzen diese Patienten ein besonderes Blutungsrisiko und sollten daher eng überwacht werden.

In prophylaktischer Dosierung wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion¹⁾ ist die Exposition gegenüber Enoxaparin erhöht, wodurch das Blutungsrisiko ansteigen kann. Bei leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min bzw. 30–50 ml/min) ist üblicherweise keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, um rechtzeitig auf Blutungszeichen reagieren zu können.

Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) weisen eine signifikant erhöhte Exposition gegenüber Enoxaparin auf, wodurch die Blutungshäufigkeit ansteigt.

Bei Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion muss die Enoxaparin-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2). Zusätzlich sollte die Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Enoxaparin durch Kontrollen der anti-Faktor-Xa-Spitzenpiegel überwacht werden. Die anti-Xa-Spitzenpiegel sollten 4 Stunden nach der s.c. Applikation gemessen werden und nach Gabe prophylaktischer

Dosierungen zwischen 0,1 und 0,4 I.E. anti-Xa/ml und nach Gabe therapeutischer Dosierungen zwischen 0,4 und 1,1 I.E. anti-Xa/ml liegen. Auf Blutungszeichen ist sorgfältig zu achten.

Kinder und Jugendliche:

Über die Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor.

Bei Früh- und Neugeborenen wurde die Anwendung von Arzneimitteln, die Benzylalkohol enthalten, mit dem tödlich verlaufenden Gasping-Syndrom in Zusammenhang gebracht (Symptome: plötzliches Auftreten von Schnappatmung, Blutdruckabfall, Bradykardie und Herz-Kreislauf-Kollaps).

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Zur Anwendung wegen des Gehaltes an Benzylalkohol siehe unter Abschnitt 4.3.

Da Benzylalkohol die Plazentaschranke passieren kann, sollte Clexane in der Schwangerschaft nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beim prophylaktischen Einsatz von Enoxaparin (20 bis 40 mg pro Tag)

Anwendung bei Patienten mit Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion:

Bei Patienten, die eine rückenmarknahe Regionalanästhesie (Peridural-/Spinalanästhesie) bzw. Lumbalpunktion erhalten und mit Clexane antikoaguliert werden, kann es in seltenen Fällen zu einem epiduralen oder spinalen Hämatom kommen, welches zu neurologischen Komplikationen unterschiedlichster Ausprägung bis hin zu langdauernder oder permanenter Paralyse führen kann.

Es besteht ein erhöhtes Risiko, wenn zur Anästhesie ein Peridural- oder Spinalkatheter verwendet wird. Das Risiko für eine solche Komplikation ist auch erhöht bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung beeinflussen, wie z. B. nicht steroidal Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAID), Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5) sowie bei einer traumatischen Punktion oder wiederholten Punktionsversuchen oder bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Wirbelsäulenoperation in der Anamnese. Clexane soll deshalb bei geplanten oder bereits durchgeführten rückenmarknahen Anästhesieverfahren erst nach eingehender individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Substanzeigenschaften und ausschließlich in der zur peri- und postoperativen Prophylaxe empfohlenen Dosierung eingesetzt werden.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei Anwendung von Clexane und gleichzeitiger rückenmarknaher Regionalanästhesie soll der Katheter möglichst zu einem Zeitpunkt eingeführt oder entfernt werden, wenn der antikoagulatorische Effekt von Clexane niedrig ist. Der genaue Zeitpunkt, einen ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Effekt bei jedem Patienten zu erreichen, ist nicht bekannt. Zur

Sicherheit wird empfohlen, ein punktionsfreies Intervall von wenigstens 12 Stunden zwischen letzter Gabe von Clexane in prophylaktischer Dosierung („low dose“) und dem Legen bzw. dem Entfernen eines Spinal-/Periduralkatheters einzuhalten. Bei Patienten, die höhere Dosen Enoxaparin-Natrium erhalten (1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich), soll das punktionsfreie Intervall 24 Stunden betragen. Eine erneute Gabe von Clexane soll frühestens nach vier Stunden und erst nach Abschluss des operativen Eingriffs erfolgen.

Eine Anti-Xa-Aktivität ist zu den vorgenannten Zeitpunkten noch feststellbar. Die punktionsfreien Intervalle garantieren nicht, dass ein rückenmarknahes Hämatom vermieden wird.

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen anzustellen, da die Elimination von Enoxaparin verlängert ist. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Zeit bis zum Entfernen eines Katheters zu verdoppeln, wenigstens 24 Stunden für die niedrigere verschriebene Dosierung (30 mg einmal täglich) und wenigstens 48 Stunden für die höhere Dosierung (1 mg/kg/Tag).

Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarknahen Anästhesieverfahrens bzw. einer Lumbalpunktion sorgfältig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf Symptome wie Rückenschmerzen sowie sensorische oder motorische Ausfälle (Taubheit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) sowie Darm- oder Blasendysfunktion zu achten ist. Das Pflegepersonal sollte in der Erkennung dieser Symptome geschult sein. Die Patienten sind anzuweisen, sofort das Pflegepersonal oder einen Arzt zu informieren, wenn sie irgendeines der genannten Symptome verspüren. Bei klinischem Verdacht auf ein rückenmarknahes Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen wie spinale Dekompression einzuleiten.

Anwendung bei Patienten mit geringem Körpergewicht:

Patienten mit geringem Körpergewicht (Frauen < 45 kg; Männer < 57 kg) zeigten eine erhöhte Exposition gegenüber Enoxaparin, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung ratsam; eine Dosisanpassung sollte erwogen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Anwendung bei adipösen Patienten

Das thromboembolische Risiko ist bei adipösen Patienten erhöht. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m²) wurden nicht abschließend bestimmt, und es besteht kein Konsens über eine Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose überwacht werden.

Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beim therapeutischen Einsatz von Enoxaparin (1 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden)

Es bestehen keine ausreichenden Therapieerfahrungen hinsichtlich einer Enoxapa-

¹⁾ Zur genaueren Einschätzung der individuellen Nierenfunktionseinschränkung kann die Kreatinin-Clearance mithilfe folgender Formeln nach Cockcroft-Gault berechnet werden:

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{[(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht [kg]}]}{[72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}]}$$

bzw.

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{[(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht [kg]}]}{[0,814 \times \text{Serumkreatinin [\mu\text{mol/l}]}]}$$

Frauen:
 0,85 × dem für Männer berechneten Wert

rin-Anwendung während koronarer Bypass-Operationen. Daher sollte Enoxaparin vor einer derartigen Intervention abgesetzt und auf die übliche antithrombotische Standardtherapie (z. B. unfractioniertes Heparin) umgestellt werden.

Infolge seiner im Vergleich zu Heparin längeren Halbwertszeit besteht nach der Enoxaparin-Gabe eine länger anhaltende antikoagulative Wirkung, für deren Überwachung die aPTT und aktivierte Gerinnungszeit (ACT) nicht geeignet sind. Daher darf bis zu 8 Stunden nach subkutaner Applikation von 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht kein intravenöses Heparin gegeben werden bzw. zwischen 8 und 12 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Gabe eine Heparin-Infusion nur unter äußerster Vorsicht erfolgen.

Wenn möglich, sollte demzufolge eine koronare Bypass-Operation erst frühestens 12 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Gabe bzw. nach Umstellung auf die übliche antithrombotische Standardtherapie erfolgen.

Wurde im Rahmen der Behandlung der instabilen Angina Pectoris, des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) oder des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) unter Enoxaparin eine PTCA durchgeführt, so ist es wichtig, zur Verringerung des Blutungsrisikos nach der PTCA an der Punktionsstelle hämostatische Bedingungen zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschluss verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wenn eine manuelle Kompressionsmethode verwendet wird, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Gabe entfernt werden. Wenn die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium fortgesetzt wird, sollte die nächste Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernung der Gefäßschleuse gegeben werden. Falls während der PTCA Heparin verabreicht wurde, sollte zusätzlich vor Schleusenentfernung sichergestellt werden, dass sich die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) normalisiert hat (d. h. weniger als 180 s beträgt). Es ist zu berücksichtigen, dass ein verbleibender antikoagulativer Effekt von Enoxaparin durch die ACT-Bestimmung nicht erfasst wird (siehe oben). Deshalb sind Patienten, die noch unter Enoxaparin-Wirkung eine dringliche PTCA oder eine koronare Bypass-Operation erhalten müssen, besonders gefährdet, Blutungen – auch schwere – zu erleiden.

Da nur limitierte Erfahrungen bezüglich der kombinierten Anwendung von Enoxaparin und GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bzw. Clopidogrel sowie Stent-Implantationen vorliegen und die Wirksamkeit bisher nicht in randomisierten Untersuchungen geprüft wurde, sollte derzeit deren gleichzeitige Anwendung nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Wenn bei Patienten, die wegen instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) mit Enoxaparin behandelt werden, ein ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) auftritt, sollte geprüft werden, ob eine fibrinolytische Therapie angezeigt ist. Falls seit der letzten Enoxaparin-Gabe weniger als 8 Stunden vergan-

gen sind, sollte keine Applikation von unfractioniertem Heparin erfolgen.

Sollte unter Enoxaparin-Wirkung eine Gefäßpunktion – insbesondere eine arterielle – notwendig werden, besteht erhöhtes Blutungsrisiko an der Punktionsstelle.

Eine erhöhte Blutungsrate wurde bei Patienten nicht kaukasischer Abstammung in einer klinischen Studie bei akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) beobachtet. Obwohl keine endgültige Schlussfolgerung aus dieser Beobachtung gezogen werden kann, sollten diese Patienten eng auf Anzeichen für Blutungen überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht auszuschließen:

- Wirkungsverstärkung, z. B. erhöhte Blutungsneigung, durch Substanzen, die die Blutgerinnung beeinflussen, z. B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (z. B. Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab), Dipyridamol, orale Antikoagulantien (Dicumarole), Fibrinolytika, nicht steroidale Antirheumatika, Dextran und Zytostatika. In einer Interaktionsstudie (ca. n = 30/Gruppe) führte die gleichzeitige Verabreichung von Enoxaparin in therapeutischer Dosierung und Tirofiban zu einer stärkeren Inhibition der Thrombozytenaggregation und häufiger zu Blutungen als die gleichzeitige Verabreichung von unfractioniertem Heparin und Tirofiban. Es wird empfohlen, Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin abzusetzen, wenn sie nicht streng indiziert sind. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollten angemessene Kontrollen (klinische Untersuchungen, Laborwerte) erfolgen.
- Wirkungsabschwächung durch Antihistaminika, Digitalispräparate, Tetracycline, Nikotin (Missbrauch) und Ascorbinsäure.
- Verdrängung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepinen sowie des körpereigenen Bilirubins aus der Plasma-Eiweiß-Bindung.
- Bindung basischer Arzneistoffe (z. B. Chinin) und Abschwächung ihrer Wirkung.
- Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit Enoxaparin angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Die Wechselwirkung von Heparin mit intravenös appliziertem Glyceroltrinitrat, die zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin führt, kann auch für Enoxaparin nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen, jedoch keine gut kontrollierten Studien mit einer Anwendung von Enoxaparin an Schwangeren vor. Untersuchungen im 2. und 3. Trimenon geben keinen Anhalt für eine Plazentapassage von subkutan verabreichtem Enoxaparin. Tierstudien haben

keine Hinweise auf ein spezifisches entwicklungstoxisches Potential gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Clexane sollte nur nach strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft angewendet werden.

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulantien behandelt werden, absolut kontraindiziert. Die gerinnungshemmende Therapie ist bei Blutungsneigung, wie z. B. bei Abortus imminens (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert. Umstritten ist in der Schwangerschaft die akute Behandlung mit Heparin bei disseminierter intravasaler Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie, wie z. B. bei vorzeitiger Plazentalösung. Hier werden heute synthetische Antifibrinolytika eingesetzt.

Zur intravenösen Anwendung von Enoxaparin zur Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei Schwangeren liegen keine Erfahrungen vor.

Zur Anwendung von Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen liegen nur unzureichende Erkenntnisse vor.

In einer klinischen Studie an Schwangeren mit künstlichen Herzklappen, die zweimal täglich 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht zur Prävention thromboembolischer Ereignisse erhalten hatten, traten bei zwei von acht Frauen Thromben auf, die zur Blockade der Herzklappe und zum Tod von Mutter und Kind führten. Darüber hinaus gibt es vereinzelte Spontanberichte über Klappenthrombosen bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen, die Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe erhalten hatten. Möglicherweise sind schwangere Frauen mit künstlichen Herzklappen stärker durch thromboembolische Ereignisse gefährdet. Bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen sollte Clexane nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Niedermolekulares Heparin und/oder Metaboliten gehen bei der Ratte in die Muttermilch über, jedoch wurde keine anti-Xa-Aktivität nachgewiesen.

Es liegen keine ausreichenden Untersuchungen zur Frage eines eventuellen Überganges von niedermolekularen Heparinen in die Muttermilch vor, jedoch erscheint ein gerinnungshemmender Effekt auf den Säugling unwahrscheinlich.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen werden unten im Einzelnen aufgeführt.

Bei den Häufigkeiten zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Tabelle 3:

Systemorganklasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei internistischen Patienten	Behandlung der tiefen Venenthrombose mit oder ohne Lungenembolie	Behandlung der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes	Behandlung des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Blutung* Selten: Retroperitoneale Blutung	Häufig: Blutung*	Sehr häufig: Blutung* Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	Häufig: Blutung* Selten: Retroperitoneale Blutung	Häufig: Blutung* Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung

*Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Nasenbluten und gastrointestinale Blutung.

Tabelle 4:

Systemorganklasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei internistischen Patienten	Behandlung der tiefen Venenthrombose mit oder ohne Lungenembolie	Behandlung der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes	Behandlung des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Thrombozytose* Häufig: Thrombozytopenie	Gelegentlich: Thrombozytopenie	Sehr häufig: Thrombozytose* Häufig: Thrombozytopenie	Gelegentlich: Thrombozytopenie	Häufig: Thrombozytose*, Thrombozytopenie Sehr selten: Immunoallergische Thrombozytopenie

*Thrombozytenanstieg > 400 G/l.

Tabelle 5:

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Asymptomatische Leukopenien
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktion		Anaphylaktische, anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Schock
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzymwerte (hauptsächlich Transaminasen*)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Pruritus, Erythem	Bullöse Dermatitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, weitere Reaktionen an der Injektionsstelle**	Lokale Irritation, Hautnekrose an der Injektionsstelle	
Untersuchungen				Hyperkaliämie

*Transaminasenspiegel > dem Dreifachen des oberen Grenzwertes des Normalbereiches.

**Wie Ödem an der Injektionsstelle, Blutung, Überempfindlichkeit, Entzündung, Verhärtung, Schmerzen oder andere, nicht spezifizierte Reaktion.

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen nach Markteinführung werden mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ beschrieben.

Blutungen

In klinischen Studien waren Blutungen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Darunter befanden sich schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten²⁾) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Wie bei anderen Antikoagulanzen kann eine Blutung beim Vorhandensein entspre-

chender Risikofaktoren (z.B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitiger Gebrauch von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinträchtigen) auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Siehe Tabelle 3.

Thrombozytopenie und Thrombozytose
Siehe Tabelle 4.

Andere klinisch relevante Nebenwirkungen
Siehe Tabelle 5.

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Zulassung während der Anwendung von Clexane identifiziert. Die Nebenwirkungen wurden aus Spontanberichten abge-

leitet, daher ist die Häufigkeit „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- Gefäßerkrankungen
 - Es wurden spinale (oder neuraxiale) Hämatome bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium und gleichzeitiger Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion berichtet. Diese Reak-

²⁾ Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer eingestuft, wenn: (1) die Blutung ein signifikantes klinisches Ereignis verursachte oder (2) sie mit einem Hämoglobinspiegel von ≥ 2 g/dl oder mit einer Bluttransfusion von mindestens 2 Einheiten verbunden war. Retroperitoneale und intrakranielle Blutungen wurden immer als schwer angesehen.

tionen verursachten neurologische Schädigungen unterschiedlichen Grades, wie langanhaltende oder permanente Paralyse (siehe Abschnitt 4.4 unter „Anwendung bei Patienten mit Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion“).

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 - Blutungsanämie.
 - Fälle immunoallergischer Thrombozytopenie mit Thrombosebildung; in einigen Fällen war die Thrombosebildung mit einem Organinfarkt oder einer Ischämie der Gliedmaßen verbunden (siehe Abschnitt 4.4 zur Kontrolle der Thrombozytenzahl).
 - Eosinophilie.
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
 - Kutane Vaskulitis, Hautnekrose, die üblicherweise an der Injektionsstelle auftritt (diesen gingen meist Purpura oder erythematöse Plaques voraus, die infiltriert und schmerzhaft waren). Die Behandlung mit Enoxaparin muss beendet werden.
 - Knötchen an der Injektionsstelle (entzündliche Knötchen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin waren). Sie lösen sich nach einigen Tagen wieder auf und sollten nicht zur Beendigung der Therapie führen.
 - Alopie.
- Leber- und Gallenerkrankungen
 - Hepatozelluläre Leberschädigung.
 - Cholestatischer Leberschaden.
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
 - Osteoporose nach Langzeitbehandlung (länger als 3 Monate).

Nebenwirkungen wie bei einer Behandlung mit unfragmentiertem Heparin, wie Azidose, Hautnekrosen, Priapismus, Hypotonie, Bradykardie und Hypoadosteronismus, sind in Einzelfällen möglich.

Wie durch unfragmentiertes Heparin können durch Enoxaparin folgende klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse verfälscht werden:

- Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum.
- Falsch hohe T₃- und T₄-Werte bei nicht nüchternen Patienten.
- Falsch hohe Blutzuckerwerte (erhöht um bis zu 1,7 mmol/l bzw. 30 mg/dl).
- Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulfalein-Testes.

Besonderer Hinweis:

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine versehentliche Überdosierung nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung kann auf Grund der antikoagulierenden Eigenschaften zu hämorrhagischen Komplikationen führen.

Symptome einer Überdosierung sind im Allgemeinen Blutungen, zumeist aus Haut und Schleimhäuten, aus Wunden, dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (Nasenbluten, Hämaturie, Meläna, Hämatome, Petechien). Blutdruckabfall, Abfall des Hämokrits oder andere Symptome können Zeichen einer okkulten Blutung sein.

Sollten Blutungen auftreten, ist die Anwendung von Enoxaparin in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Die Blutungskomplikationen können zum Teil durch langsame intravenöse Injektion von Protamin (Sulfat oder Hydrochlorid) verhindert werden. Die Gabe von Protamin sollte aber nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann.

Die Protamin-Dosis sollte dabei der von Enoxaparin-Natrium entsprechen: 1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protamin, um die anti-Faktor-IIa-Aktivität, die von 0,01 ml Clexane hervorgerufen wird, zu neutralisieren, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorhergehenden 8 Stunden verabreicht wurde. Wenn Enoxaparin-Natrium vor mehr als 8 Stunden gegeben wurde oder eine zweite Dosis erforderlich ist, können 0,5 mg Protamin pro 0,01 ml Clexane infundiert werden. Liegt die Verabreichung von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, braucht Protamin nicht mehr gegeben zu werden.

Auch mit hohen Dosen Protamin kann die anti-Faktor-Xa-Aktivität nur bis maximal 60 % neutralisiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotika,
ATC-Code: B01 AB 05.

Enoxaparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 4.500 Dalton.

Der Wirkstoff ist das Natriumsalz. Das Molekulargewicht verteilt sich wie folgt:

< 2.000 Dalton	≤ 20 %
2.000 bis 8.000 Dalton	≥ 68 %
> 8.000 Dalton	≤ 18 %

Enoxaparin-Natrium ist ein biologischer Wirkstoff und wird durch alkalische Depolymerisation aus Heparin-Benzylester gewonnen, der aus intestinaler Mukosa vom Schwein stammt. Seine Struktur wird durch eine 2-O-sulfo-4-epipyranosuronsäure-Gruppe am nicht reduzierenden Ende und einen 2-N,6-O-disulfo-D-glukosamin-Rest am reduzierenden Ende der Kette charakterisiert. Etwa 20 % (zwischen 15 % und 25 %) der Enoxaparin-Struktur enthalten ein 1,6-Anhydro-Derivat am reduzierenden Ende der Polysaccharidkette.

Enoxaparin-Natrium unterscheidet sich vom natürlichen Heparin durch ein deutlich höheres Verhältnis zwischen anti-Xa- und anti-IIa-Aktivität, welches im Mittel 4,3 beträgt. Diese antikoagulatorischen Wirkungen werden durch Antithrombin III (AT III) vermittelt und führen zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen.

Über die anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei gesunden Probanden, Patienten und 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. Es ist bekannt, dass diese Faktoren zur gesamten antithrombotischen Wirkung von Enoxaparin beitragen.

Enoxaparin verändert weder die Thrombozytenaggregation noch die Bindung von Fibrinogen an die Blutplättchen. Neben seinen nachgewiesenen deutlichen antithrombotischen Eigenschaften besitzt Enoxaparin auch thrombolytische Eigenschaften.

In prophylaktischen Dosen (20 bzw. 40 mg einmal täglich) werden keine signifikanten Änderungen bei Standard-Gerinnungstests beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen (1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden) führte in einer großen klinischen Studie bei der Mehrzahl der Patienten zu aPTT-Werten von 45 Sekunden oder weniger. Bei einer subkutanen Gabe von 1,5 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht zeigte sich ein Anstieg auf das bis zu 1,8-Fache der Kontrollwerte der Thrombinzeit (TT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Diese Erhöhungen korrelieren nicht linear mit der antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Deshalb sind Bestimmungen der aPTT oder der aktivierten Blutgerinnungszeit nicht geeignet, den Verlauf der Enoxaparin-Aktivität zu verfolgen. Die Bestimmung der anti-Xa-Aktivität kann mittels chromogenen Substrats oder des Heptestes erfolgen.

Die biologische Aktivität von Enoxaparin kann durch diese Tests jedoch nicht mit der anderer niedermolekularer Heparine verglichen werden, um hieraus Dosisvergleiche zwischen den Präparaten in den jeweiligen Indikationen abzuleiten.

Klinische Studien**Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie:**

In einer randomisierten, offenen Parallelgruppenstudie (CPK 2091) wurden 501 Patienten mit akuter, proximaler tiefer Venenthrombose mit Enoxaparin-Natrium (zweimal täglich 1 mg/kg Körpergewicht subkutan) oder Heparin (Bolus plus aPTT-gesteuerte Infusion) behandelt. Alle Patienten erhielten – beginnend am Abend des zweiten Behandlungstages – zusätzlich Warfarin-Natrium (Dosisanpassung auf einen International Normalized Ratio (INR) von 2,0 bis 3,0). Die Enoxaparin-Injektionen bzw. Standard-Heparin-Infusion erfolgten über mindestens 5 Tage. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach drei Monaten erwies sich Enoxaparin als äquivalent zu Standard-Heparin in der Vermeidung von rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen (VTE). Das 95 %-Konfidenzintervall für die Differenz aller thromboembolischen Ereignisse (Heparin minus Enoxaparin) lag zwischen -2,7 % und 5,6 %.

Die Studie bestätigte die Ergebnisse einer vorangegangenen vergleichenden Untersuchung (Studie PK 529) zwischen einer Behandlung mit Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden bzw. i. v. Heparin, in der für den Behandlungsunterschied bezüglich VTE (Heparin minus Enoxaparin) ein 95 %-Konfidenzintervall von -1,7 bis 4,2 % ermittelt wurde. Ein Drittel der Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatte bei Einschluss in die Studie tiefe Venenthrombosen mit leichteren Lungenembolien.

Ergebnisse beider Studien:
Siehe Tabelle 6.

Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI):

In der pivotalen ESSENCE-Studie erhielten Patienten (n = 3.171) mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) randomisiert und doppelt verblindet Enoxaparin-Natrium 1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden oder Standard-Heparin als i. v. Bolus gefolgt von einer aPTT-gesteuerten Dauerinfusion. Die Patienten erhielten zusätzlich 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag. Bei den Patienten musste die letzte ischämische Episode innerhalb der letzten 24 Stunden aufgetreten sein und die koronare Herzerkrankung durch ischämische EKG-Veränderungen und/oder frühen Herzinfarkt und/oder PTCA/CABG und/oder angiographisch nachgewiesene Gefäßstenose $\geq 50\%$ verifiziert sein. Die Behandlung wurde innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Angina Pectoris initialisiert und im Mittel 3,6 Tage fortgeführt (Median 2,6 Tage).

Ergebnisse der ESSENCE-Studie:
Siehe Tabelle 7.

Die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten TIMI-11B-Studie, die die Wirksamkeit von unfractioniertem Heparin (i. v. Bolus gefolgt von einer aPTT-gesteuerten Infusion) mit der von Enoxaparin (30 mg i. v. Bolus gefolgt von einer subkutanen Injektion

Tabelle 6:

	Studie CPK 2091		Studie PK 529	
	Enoxaparin-Na 1,0 mg/kg KG q12 s. c. n (%)	Heparin i. v. Therapie nach aPTT n (%)	Enoxaparin-Na 1,0 mg/kg KG q12 s. c. n (%)	Heparin i. v. Therapie nach aPTT n (%)
Anzahl der randomisierten Patienten	247 (100)	254 (100)	312 (100)	290 (100)
Thromboembolische Ereignisse ¹ :				
gesamt VTE ²	13 (5,3)	17 (6,7)	9 (2,9)	12 (4,1)
DVT*	12 (4,9)*	16 (6,3)*	7 (2,2)*	11 (3,8)*
proximale DVT	10 (4,0)	12 (4,7)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE*	2 (0,8)*	3 (1,2)*	2 (0,6)*	4 (1,4)*
Größere Blutungen	5 (2,0)	3 (1,2)	4 (1,3)	6 (2,1)

¹Primärer Endpunkt: rezidive thromboembolischer Ereignisse nach drei Monaten.

²VTE = venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombosen (DVT) und/oder Lungenembolie (PE)).

*Einige Patienten hatten sowohl eine DVT als auch eine PE und sind in beiden Kategorien aufgeführt.

KG = Körpergewicht.

Tabelle 7:

	Enoxaparin-Na 1 mg/kg KG q12h s. c. n (%)	Heparin aPTT-angepasste i. v. Therapie n (%)	Risiko- Reduktion RR (%)	p-Wert
Anzahl der randomisierten Patienten	1.607 (100)	1.564 (100)		
Kombinierter Endpunkt: Tod, Myokardinfarkt oder rezidivierende Angina Pectoris				
Zum Zeitpunkt:				
48 Stunden	99 (6,2)	115 (7,4)	16,2	0,111
14 Tage*	266 (16,6)	309 (19,8)	16,2	0,019
30 Tage	318 (19,8)	364 (23,3)	15,0	0,016
Kombinierter Endpunkt: Tod, Myokardinfarkt				
Zum Zeitpunkt:				
48 Stunden	18 (1,1)	21 (1,3)	16,6	0,119
14 Tage	79 (4,9)	96 (6,1)	20,0	0,132
30 Tage	99 (6,2)	121 (7,7)	20,4	0,081
Blutungen während der Akutbehandlung (behandelte Patienten: Enoxaparin n = 1.578, Heparin n = 1.529)				
Bedrohliche Blutungen ¹	17 (1,1)	18 (1,2)		0,892
Sonstige klinisch relevante Blutungen ²	131 (8,3)	63 (4,1)		

*Primärer Endpunkt.

¹Klinisch manifest mit mindestens einem der folgenden Kriterien: Tod, Bluttransfusion ≥ 2 Einheiten, Hämoglobinabfall ≥ 30 g/l, retroperitoneal, intrakraniell, intraokulär.

²Sonstige Blutungen, die keines der Kriterien unter ¹ erfüllten.

KG = Körpergewicht.

tion von 1 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden) verglich, unterstützten die Resultate der ESSENCE-Studie bezüglich der Akutbehandlung (im Mittel 4 Tage) von Patienten mit instabiler Angina Pectoris bzw. Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). Diese Studie zeigte aber auch, dass eine längerfristige Enoxaparin-Therapie (bis zu 43 Tagen) keinen zusätzlichen Nutzen zu der Akutbehandlung, aber ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko für die mit Enoxaparin behandelten Patienten ergab.

Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI):

In einer großen Multicenterstudie erhielten 20.479 Patienten mit STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium

oder unfractioniertes Heparin. Enoxaparin-Natrium: zunächst einmalig intravenös 30-mg-Bolus und eine subkutane Injektion mit 1,0 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von subkutanen Injektionen mit 1,0 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Die subkutanen Injektionen von Enoxaparin-Natrium wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder maximal über 8 Tage gegeben, je nachdem, was zuerst eintraf. Unfractioniertes Heparin: intravenös, adjustiert mittels aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), über 48 Stunden. Alle Patienten wurden auch über mindestens 30 Tage mit Acetylsalicylsäure behandelt. Das Dosierungsschema für Enoxaparin-Natrium wurde für Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion und bei älteren Patienten ab 75 Jahren adjustiert.

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der die verblindete Studienmedikation als adjuvante antithrombotische Therapie fortgesetzt wurde. Bei Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Medikation sollte auch die PCI entsprechend unter Enoxaparin-Natrium durchgeführt werden (keine Änderung der Medikation), und zwar in dem durch vorangegangene Studien belegten Regime, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, soweit die letzte subkutane Injektion vor weniger als 8 Stunden gegeben wurde. Dagegen wurde ein intravenöser Bolus von 0,3 mg/kg Körpergewicht gegeben, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation lag.

Enoxaparin-Natrium erniedrigte im Vergleich zu unfractioniertem Heparin die Inzidenz des kombinierten primären Endpunktes aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt (Reinfarkt) in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe im Vergleich zu 12,0 % in der Gruppe mit unfractioniertem Heparin) mit einer relativen Risiko-Reduktion von 17 % ($p < 0,001$).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin-Natrium, sichtbar bei einer ganzen Anzahl von Wirksamkeitsparametern, zeigten sich nach 48 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt war das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zu unfractioniertem Heparin um 35 % reduziert ($p < 0,001$). Der vorteilhafte Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konsistent auch in wichtigen Untergruppen, gebildet nach Alter (unter 75 Jahren versus 75 Jahre und älter), Geschlecht, Lokalisation des Infarktes (anterior oder andere), Diabetes in der Anamnese, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums (Streptokinase versus fibrinspezifisch) und Zeit vom Infarkt bis zum Beginn der Therapie mit Studienmedikation.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten Enoxaparin-Natriums im Vergleich zu unfractioniertem Heparin bei Patienten, die eine perkutane Koronarintervention (PCI) innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung erhielten (Reduktion des Risikos um 23 %) oder die konservativ behandelt wurden (Reduktion des Risikos um 15 %). Der Unterschied der Risiko-Reduktionen in diesen beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (Interaktionstest: $p = 0,27$).

Bei Patienten nicht kaukasischer Abstammung wurde eine Reduktion des relativen Risikos um 1 % für den primären Endpunkt beobachtet. Dies war mit einem relativen Risiko von 2,26 für schwere Blutungen verbunden.

Zudem war der Nutzen der Therapie bei Patienten ohne begleitende Betablockertherapie geringer.

Unter Enoxaparin-Natrium entwickelten im Vergleich zu unfractioniertem Heparin signifikant mehr Patienten schwere Blutungen (2,1 % versus 1,4 %, $p < 0,0001$). Jedoch wurden nicht vermehrt schwere Blutungen bei Patienten beobachtet, bei denen nach

Randomisierung eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde.

Die Häufigkeit des kombinierten Endpunktes aus Tod, erneutem Myokardinfarkt oder intrakranieller Blutung nach 30 Tagen (als Maß für den klinischen Gesamtvorteil) war in der Enoxaparin-Gruppe (10,1 %) signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als in der Heparin-Gruppe (12,2 %), was eine Reduktion des relativen Risikos um 17 % durch die Behandlung mit Clexane darstellt.

Der günstige Effekt von Enoxaparin auf den primären Endpunkt, der während der ersten 30 Tage beobachtet wurde, blieb auch in der 12-monatigen Nachbeobachtungsperiode erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden primär aus den Änderungen der anti-Xa-Aktivität im Plasma ermittelt. Untersucht wurden die empfohlenen Dosierungen nach einmaliger und mehrmaliger subkutaner und nach einmaliger intravenöser Applikation.

Die maximale mittlere anti-Xa-Aktivität wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Enoxaparin-Applikation erreicht und beträgt nach Injektion von 20 mg im Mittel 0,16 I.E./ml (1,58 µg/ml) und nach Injektion von 40 mg 0,38 I.E./ml (3,83 µg/ml). Nach Applikation von 1,0 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden werden im Steady State im Mittel anti-Xa-Aktivitäten von 1,1 I.E./ml erzielt. Ein intravenöser Bolus von 30 mg, unmittelbar gefolgt von 1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des anti-Faktor-Xa-Spiegels von 1,16 I.E./ml ($n = 16$) und entspricht damit im Durchschnitt einer Exposition von 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin nach subkutaner Gabe verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Applikation von 40 mg bzw. 1,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag wird bei Probanden der Steady State am 2. Tag erreicht, wobei die durchschnittliche Exposition etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist.

Nach wiederholter subkutaner Applikation von 1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich wird der Steady State zwischen dem 3. und 4. Tag erreicht, wobei die durchschnittliche Exposition etwa 65 % höher als nach Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel betragen 1,2 I.E./ml bzw. 0,52 I.E./ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt circa 92 %.

Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 5 Litern und entspricht damit ungefähr dem Blutvolumen.

Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung 4,4 Stunden und nach wiederholter Verabreichung etwa 7 Stunden.

Nach einer Dosis von 40 mg subkutan einmal täglich ist die anti-Xa-Aktivität noch nach 24 Stunden im Plasma nachweisbar. Bei älteren Patienten ist die Halbwertszeit geringfügig auf 6 bis 7 Stunden verlängert.

Die Metabolisierung von Enoxaparin-Natrium findet hauptsächlich in der Leber unter Desulfatierung und Depolymerisation statt. Geringe Anteile des Produkts werden über die Nieren in unveränderter (ca. 10 %) oder geringfügig veränderter Form (ca. 30 %) ausgeschieden.

Niedermolekulares Heparin und/oder Metaboliten gehen bei der Ratte in die Muttermilch über, jedoch wurde keine anti-Xa-Aktivität nachgewiesen.

Alter

In populationskinetischen Untersuchungen zeigte das kinetische Profil von Enoxaparin bei älteren Menschen keine Unterschiede zu jungen Menschen, sofern die Nierenfunktion normal war. Da jedoch im Alter die Nierenfunktion abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin verringert sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Steady State lässt sich eine lineare Korrelation zwischen der anti-Xa-Plasma-Clearance und der Kreatinin-Clearance zeigen, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Bei leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min bzw. 30–50 ml/min) ist im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 40 mg pro Tag die anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, leicht erhöht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 40 mg pro Tag die AUC um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht. Deshalb muss bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die Enoxaparin-Dosis sowohl zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen als auch zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Behandlung der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Pharmakokinetische und klinische Daten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und instabiler Angina Pectoris sprechen für eine Reduktion der Enoxaparin-Dosis um mindestens 36 %. Da viele Patienten mit akutem Koronarsyndrom weitere antikoagulatorisch wirksame Pharmaka erhalten, erscheint eine Dosisreduktion auf 50 % in dieser Patientengruppe sinnvoll.

Gewicht

Nach einer subkutanen Einmalgabe von 40 mg (ohne Gewichtskorrektur) ist die anti-Xa-Exposition bei leichtgewichtigen Frauen (< 45 kg) um 50 % höher und bei leichtgewichtigen Männern (< 57 kg) um 27 % höher als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe auch 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-

Natrium und Thrombolytika bei gleichzeitiger Gabe beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben bei vorschriftsmäßiger Applikation keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe auch Abschnitt 4.9). Toxische Effekte traten nach intramuskulärer Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen auf.

Chronische Toxizität

In subchronischen und chronischen Untersuchungen nach i. v. und s. c. Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten in Abhängigkeit von der Dosis innere Blutungen und Hämatome auf. Osteoporotische Effekte traten in einer 6-Monats-Untersuchung am Hund und in einer 52-Wochen-Studie bei der Ratte auf. Die Ausbildung von Katarakten wird in der hohen Dosierung (25 mg/kg Körpergewicht) bei der Ratte verstärkt. Die Wundheilung, die Heilung von Knochenbrüchen und die Rekalzifizierung des Knochens werden im Tierversuch durch Heparin verzögert.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratte und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von niedermolekularem Heparin.

Lokale Verträglichkeit

Siehe Abschnitt 4.8.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol 15 mg/ml,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Subkutane Injektion
Nicht mit anderen Produkten mischen.

Intravenöse (Bolus-)Injektion (nur für die Indikation akuter ST-Hebungs-Myokardinfarkt [STEMI])

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit normaler Natriumchloridlösung (0,9 %) oder 5 % Dextrose in Wasser verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Anbruch des Behältnisses und versehen mit dem Unisafe Filterspike ist die Injektionslösung noch 4 Wochen haltbar (bei $\leq 25^{\circ}\text{C}$).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art:

Durchstechflaschen (zu 3 ml, 5 ml, 10 ml Nenninhalt) aus klarem Glas Typ I (Ph. Eur.), Stopfen aus Chlorbutylgummi, Flip-off-Aluminium-Kappe.

Inhalt:

Clexane multidose 100 mg/ml

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 3,0 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 5,0 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 10,0 ml Injektionslösung

Clexane multidose 100 mg/ml akut

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 3,0 ml Injektionslösung

Clexane multidose 100 mg/ml Praxis

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10,0 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Clexane multidose 100 mg/ml
40758.00.00

Clexane multidose 100 mg/ml akut
50479.00.00

Clexane multidose 100 mg/ml Praxis
50480.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Clexane multidose 100 mg/ml
Datum der Erteilung der Zulassung:
29.02.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.12.2010

Clexane multidose 100 mg/ml akut und Clexane multidose 100 mg/ml Praxis
Datum der Erteilung der Zulassungen:
24.06.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 07.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt