

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clexane 40 mg Duo

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält:

40 mg Enoxaparin-Natrium
(entsprechend 4.000 I.E. anti-Xa)

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie)
Hinweis: für chirurgische Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko (z. B. in der Allgemeinchirurgie) steht das Arzneimittel Clexane 20 mg zur Verfügung (s. auch „Dosierung“).
- 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
- Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse

4.2 Dosierung,

Art und Dauer 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 weitergehenden Risikofaktoren ergibt.

- **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 (0,4 ml) Clexane injiziert werden. Die erste Injektion sollte etwa zwölf Stunden vor der Operation erfolgen.

Hinweis: Auf Grund seiner Dosisstärke sollte Clexane 40 mg Duo nicht bei chirurgischen Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko (z. B. in der Allgemeinchirurgie) eingesetzt werden. Hierfür steht das Arzneimittel Clexane 20 mg zur Verfügung.

- **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 (0,4 ml) Clexane injiziert 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 bis 0,01 ml Clexane pro kg Körpergewicht zu applizieren.

Bei Hämodialyse-Patienten 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.

Art der Anwendung

Die subkutane Injektion von Clexane sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden.

Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen ist vor der Injektion zu entfernen, da ein Nachlaufen von Enoxaparin-Natrium in den Einstichkanal zu einem ungefährlichen, oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen allergischen Reizung führen kann.

Der Einstich der Injektionsnadel muss senkrecht zur Körperachse in die mit 2 Fingern abgehobene Falte 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, ohne zu aspirieren, zu injizieren. Clexane darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe

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

Thromboseprophylaxe bei nicht-chirurgischen Patienten

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

Hinweise

Verschiedene niedermolekulare Heparine sind nicht notwendigerweise gleichwertig. Deshalb sollten jeweils die spezifische Dosierungsanleitung und die Hinweise für die Anwendung befolgt werden.

Ältere Patienten:

Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich (s. aber auch 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

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 s. 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Allerdings sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden (s. auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

4.3 Gegenanzeigen

Clexane darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium
- kürzlich zurückliegende (z. B. innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Behandlung) 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. gastrointestinaler 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, schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) außer beim Einsatz von Clexane in der Hämodialyse
- unkontrollierbarer schwerer Hypertonie
- Endokarditis
- Heparinallergie
- aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin
- Verdacht auf vaskuläre Retinopathie, Glaskörperblutungen oder anderen intrakraniellen Blutungen

4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clexane darf nicht intramuskulär verabfolgt werden.

Vor Beginn einer Prophylaxe mit Enoxaparin sollten mögliche vorbestehende Blutgerinnungsanomalien abgeklärt werden. Kontrollen der Thrombozytenzahl sollen

- 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.

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. nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAID), Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen Antikoagulantien (s. 4.5 „Wechselwirkungen“) sowie bei einer traumatischen Punktion oder wiederholten Punktionsversuchen. 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. Zur Sicherheit wird empfohlen, ein punktionstrennendes Intervall von zwölf Stunden zwischen letzter Gabe von Clexane in prophylaktischer Dosierung („low dose“) und der Neuanlage bzw. dem Entfernen eines Spinal-/Periduralkatheters einzuhalten. Danach soll eine erneute Gabe von niedrig dosiertem Clexane frühestens nach vier Stunden erfolgen. Eine erneute Gabe sollte erst nach Abschluss des operativen Eingriffs erfolgen.

Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarknahen Anästhesieverfahrens 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.

Es liegen keine ausreichenden Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Verwendung von Enoxaparin zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit künstlichen Herzklappen vor. Eine entsprechende Verwendung kann aus diesem Grunde nicht empfohlen werden (siehe 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Weitere Vorsichtshinweise und -maßnahmen

Enoxaparin sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- 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 Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure, Ticlopidin
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen. Die Serum-Kalium-Spiegel sollten bei Risikopatienten (z. B. auf Grund von Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen) während der Enoxaparin-Gabe kontrolliert werden.

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.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Enoxaparin kontraindiziert.

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 (s. auch 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Anwendung bei Kindern:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht auszuschließen:

- a) 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, nichtsteroidale Antirheumatika, Dextran und Zytostatika.

- b) Wirkungsabschwächung durch Antihistaminika, Digitalispräparate, Tetracycline, Nikotin (Missbrauch) und Ascorbinsäure.
- c) Verdrängung von Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepinen sowie des körpereigenen Bilirubins aus der Plasma-Eiweiß-Bindung.
- d) Bindung basischer Medikamente (z. B. Chinin) und Abschwächung ihrer Wirkung.
- e) Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen, dürfen nur unter besonders sorgfältiger medizinischer Überwachung gleichzeitig mit Enoxaparin angewendet werden (siehe auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- f) 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

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, 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.

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 Frauen Thromben auf, die zur Blockade der Herzklappe und zum Tod der Patientinnen führten. Solange keine weiteren Informationen zur Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, wird die Verwendung von Enoxaparin bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen nicht empfohlen.

Kontrollierte Studien zur Anwendung von LMW-Heparin in der Schwangerschaft liegen nur sehr begrenzt vor. Zu einer Anwendung von Enoxaparin im ersten Drittel der Schwangerschaft liegen bisher keine Erfahrungen vor. Untersuchungen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon geben keinen Anhalt für eine Plazentapassage von LMW-Heparin.

Stillzeit

LMW-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.

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

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Serumkreatinin} [\text{mg/dl}] \text{ bzw. } \text{Kreatinin-Clearance} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 0,814 \times \text{Serumkreatinin} [\mu\text{mol/l}]$$
 Frauen:

$$0,85 \times \text{dem für Männer berechneten Wert}$$

4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen wie z. B. Pruritus, Erythem, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Exanthem (auch vesikulobullös), Übelkeit, Erbrechen, Temperaturanstieg, Blutdruckabfall sind in seltenen Fällen möglich. In Einzelfällen wurden anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit exanthematischen Hautveränderungen, Bronchospasmus, Dyspnoe und Blutdruckabfällen bis zum Kreislaufversagen beobachtet.

In Einzelfällen wurde über eine Purpura mit Hautnekrosen im Bereich der Injektionsstelle, teils auch an anderen Körperstellen mit Bevorzugung der unteren Extremität berichtet, die möglicherweise durch eine allergische Vaskulitis verursacht sind.

An der Injektionsstelle können Ekchymosen sowie Schmerzen oder selten auch entzündliche noduläre Veränderungen auftreten.

In Abhängigkeit von der Dosierung muss 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 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.5 „Wechselwirkungen“). Vermehrte Blutungen bei operativen Eingriffen sind selten und allgemein im Umfang begrenzt. Es wurde über schwere Blutungen (retroperitoneal, intrakranial) berichtet, die in sehr seltenen Fällen einen tödlichen Ausgang nahmen.

Gelegentlich tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100 000/ μ l und 150 000/ μ l auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen treten im Allgemeinen nicht auf. Die Behandlung kann daher häufig fortgeführt werden.

Selten werden Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100 000/ μ l oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6–14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten unter Umständen innerhalb von Stunden. Diese schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Als Komplikation können in einzelnen Fällen zusätzlich zu den Thrombosen Organinfarkte oder Ischämien der Gliedmaßen auftreten. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins vermindert sein (Heparintoleranz). In solchen Fällen ist Enoxaparin sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine Heparinhaltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen.

Hinweise zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

In seltenen Fällen wurde bei der Verwendung von Enoxaparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie oder postoperativen Verweilkathetern über spinale und epidurale Hämatomate berichtet. Diese Ereignisse haben zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung wie zum Beispiel langdauernder oder permanenter Paralyse geführt (siehe auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Häufig wird ein Anstieg der Leberenzymwerte beobachtet, möglicherweise dosisabhängig, der zumeist nach Absetzen der Behandlung reversibel und klinisch nicht bedeutsam ist. Selten wurden bei Laborkontrollen asymptomatische Thrombozythämien und Leukopenien beobachtet.

Anstiege der Serum-Kalium-Konzentration sind möglich.

Nebenwirkungen wie bei einer Behandlung mit unfragmentiertem Heparin, wie Haarausfall, Kopfschmerz, Azidose, Osteoporose, Hautnekrosen, Priapismus, Hypotonie, Bradykardie, Hypoaldosteronismus, sind in Einzelfällen möglich.

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

- Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum.
- Falsch hohe T_3 - und T_4 -Werte bei nicht nüchternen Patienten.
- Falsch hohe Blutzuckerwerte (erhöht um bis zu 30 mg %).
- Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulfalein-Testes.

4.9 Überdosierung

Eine versehentliche Überdosierung nach intravenöser 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, Hämatomate, Petechien). Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits 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 Protamindosis sollte dabei der von Enoxaparin-Natrium entsprechen: 1 mg oder 100 Antiheparineinheiten Protamin, um die

anti-Faktor-IIa-Aktivität, die von 0,01 ml Enoxaparin hervorgerufen wird, zu neutralisieren.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: B01 AB 05

Enoxaparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 4500 Dalton, das durch Fragmentierung aus natürlichem Heparin gewonnen wird. Es unterscheidet sich vom natürlichen Heparin durch ein deutlich höheres Verhältnis zwischen anti-Xa- und anti-IIa-Aktivität, welches im Mittel 4,3 beträgt.

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 1 x täglich) werden keine signifikanten Änderungen bei Standard-Gerinnungstests beobachtet. 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.

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 μ g/ml) und nach Injektion von 40 mg 0,38 I.E./ml (3,83 μ g/ml). Nach Applikation von 1,0 mg/kg KG subkutan alle 12 Stunden werden im Steady state im Mittel anti-Xa-Aktivitäten von 1,1 I.E./ml erzielt.

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 pro Tag wird bei Probanden der Steady state am 2. Tag erreicht, wobei die durchschnittliche Exposition etwa 15 % höher als nach einer Einzeldosis ist.

Nach wiederholter subkutaner Applikation von 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 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 zirka 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 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.

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 (s. auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). 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 ist die Anwendung von Enoxaparin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert (s. 4.3 „Gegenanzeigen“).

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 Kontrollper-

sonen (s. auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 Punkt 4.9 „Überdosierung“). 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 Hämatomate 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 KG) bei der Ratte verstärkt. Die Wundheilung, die Heilung von Knochenbrüchen und die Rekalzifizierung des Knochens wird 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 4.8 „Nebenwirkungen“.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. Nicht tiefgefrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 2 Fertigspritzen à 0,4 ml Injektionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

entfällt

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Aventis Pharma Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 1109

D-65796 Bad Soden

Telefon: 0180 2 222010*

Telefax: 0180 2 222011*

Mail: callcenter.de@sanofi-aventis.com

* 0,06 €/Anruf

8. ZULASSUNGSNUMMER

32766.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. 10. 97

10. STAND DER INFORMATION

März 2004

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf