

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clexane 60 mg
Clexane 80 mg
Clexane 100 mg

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clexane 60 mg

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält:
60 mg Enoxaparin-Natrium
(entsprechend 6.000 I.E. anti-Xa).

Clexane 80 mg

1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält:
80 mg Enoxaparin-Natrium
(entsprechend 8.000 I.E. anti-Xa).

Clexane 100 mg

1 Fertigspritze mit 1,0 ml Injektionslösung enthält:
100 mg Enoxaparin-Natrium
(entsprechend 10.000 I.E. anti-Xa).

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie
- Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes:

Clexane ist indiziert zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina oder Nicht-Q-Wellen-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 Revaskularisation (z. B. PTCA oder CABG-Operation) während der Clexane-Therapie notwendig wird, sollte Clexane abgesetzt und der Patient auf die übliche antithrombotische Standardtherapie (z. B. unfraktioniertes Heparin) umgestellt werden (siehe auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

- Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie

Zur Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie wird Clexane in

Dosierungstabelle für die Therapie von tiefen Venenthrombosen, mit und ohne Lungenembolie, der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes

Körpergewicht	Einzel-dosis in mg Wirkstoff	Einzel-dosis in ml entsprechend der Spritzenkalibrierung	Zu verwendende Fertigspritzen (Handelsname)	Verwerfung von 0,1 ml aus der Fertigspritze vor Injektion
45 bis 54 kg	50 mg	0,5 ml	Clexane 60 mg	ja
55 bis 64 kg	60 mg	0,6 ml	Clexane 60 mg	nein
65 bis 74 kg	70 mg	0,7 ml	Clexane 80 mg	ja
75 bis 84 kg	80 mg	0,8 ml	Clexane 80 mg	nein
85 bis 94 kg	90 mg	0,9 ml	Clexane 100 mg	ja
95 bis 104 kg	100 mg	1,0 ml	Clexane 100 mg	nein

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 Dosierungstabelle).

Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes

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 Dosierungstabelle).

Gleichzeitig soll — falls nicht kontraindiziert — Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg bis 325 mg gegeben 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. Um eine individuelle Dosierung zu erleichtern, steht auch ein Mehrfachdosenbehältnis unter der Bezeichnung Clexane multidose 100 mg/ml zur Verfügung.

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 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.

Ältere Patienten:

Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich (s. aber auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnah-

men für die Anwendung“ und 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“).

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

Indikation	Dosierregime
Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie	1 mg/kg KG s.c. 1 × tägl.
Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes	1 mg/kg KG s.c. 1 × tägl.

Es liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion für subkutane Dosen über 1 mg/kg Körpergewicht 2 × 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-Spitzenspiegel überwacht werden (siehe auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Auf Blutungszeichen ist sorgfältig zu achten.

Art der Anwendung

Clexane ist für die subkutane Injektion vorgesehen; sie 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 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 gelo-

ckert werden. Es wird empfohlen, Clexane exakt subkutan und langsam, ohne zu aspirieren, zu injizieren. Clexane darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

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 Antikoagulantien 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-Q-Wellen-Myokardinfarktes

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.

Hinweise

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
 - kürzlich zurückliegenden (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
 - 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 intraokularen Blutungen

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

Bei der Therapie von tiefen Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie, instabiler Angina pectoris oder Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt darf Clexane nicht angewendet werden, wenn gleichzeitig eine Spinal-, Peridural-, Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion durchgeführt wird.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clexane darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Clexane 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. aufgrund von Diabetes mellitus, Einschränkung der Nierenfunktion oder Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen) während der Enoxaparin-Gabe kontrolliert werden.

Blutungen:

In Abhängigkeit von der Dosierung muss, wie bei anderen Antikoagulantien, 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“).

Vor Beginn der Behandlung mit Clexane sollten mögliche vorbestehende Blutgerinnungsanomalien abgeklärt und während der Behandlung entsprechende Laborkontrollen durchgeführt werden. Eine sorgfältige Überwachung der Anzeichen einer Blutung während der Therapie ist erforderlich, um ggf. Gegenmaßnahmen einleiten zu können (siehe auch 4.9 „Überdosierung“).

Da auch niedermolekulare Heparine Antikörper-vermittelte Heparin-induzierte Thrombozytopenien (HIT-Typ II) auslösen können (s. auch 4.8 „Nebenwirkungen“), 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.

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 unzureichende klinische 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 führten. Möglicherweise sind schwangere Frauen mit künstlichen Herzklappen stärker durch thromboembolische Ereignisse gefährdet (s. auch 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“). 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 (s. unten) in Betracht zu ziehen. 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. 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 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). 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

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

Männer:

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

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

Frauen:

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

sollten 4 h 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.

Anwendung bei Kindern:

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

Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es bestehen keine ausreichenden Therapieerfahrungen hinsichtlich einer Enoxaparin-Anwendung während PTCA oder CABG-Operation. Daher sollte Enoxaparin vor einer Intervention abgesetzt und auf die übliche antithrombotische Standardtherapie (z. B. unfraktioniertes 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/kg KG 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 sollten demzufolge Revaskularisationsmaßnahmen (PTCA, CABG) erst frühestens 12 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Gabe bzw. nach Umstellung auf die übliche antithrombotische Standardtherapie erfolgen.

Muss wegen klinischer Dringlichkeit bei der Behandlung der instabilen Angina pectoris und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes eine PTCA früher erfolgen, darf die Gefäßschleuse frühestens 8 Stunden nach der letzten Enoxaparin-Gabe entfernt werden, um die Blutungsgefahr an der arteriellen Zugangsstelle zu verringern. 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 einen CABG erhalten müssen, besonders gefährdet, Blutungen — auch schwere — zu erleiden.

Da nur limitierte Erfahrungen bzgl. 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-Q-Wellen-Myokardinfarkt mit Enoxaparin behandelt werden, ein Q-Wellen-Myokardinfarkt auftritt, sollte geprüft werden ob eine fibrinolytische

Therapie angezeigt ist. Falls seit der letzten Enoxaparin-Gabe weniger als 8 Stunden vergangen sind, sollte keine Applikation von unfraktioniertem Heparin erfolgen.

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

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, nichtsteroidale 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 unfraktioniertem 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 Arzneimittel (z. B. Chinin) und Abschwächung ihrer Wirkung.
- 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“).
- 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 Enoxaparin. Tierstudien haben keine Hinweise auf ein spezifisches entwicklungstoxisches Potential gezeigt (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). 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 4.3 Gegenanzeigen), 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 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 (s. auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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.

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. Sehr selten wurden anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit exanthemischen 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 ist. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium muss in diesen Fällen abgebrochen werden.

An der Injektionsstelle können Ekchymosen sowie Schmerzen oder selten auch entzündliche noduläre Veränderungen auftreten, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin-Natrium darstellen.

Bei Bestehen bestimmter Risikofaktoren, wie Verletzungen mit Blutungsgefahr, invasiven Verfahren oder der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, können Blutungen auftreten (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 (HIT-Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000/μl und 150.000/μl auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen treten im Allgemeinen nicht auf. Die Behandlung kann daher häufig fortgeführt werden.

Selten werden Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (HIT-Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100.000/μl 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 (Heparin-Toleranz). In solchen Fällen ist Enoxaparin sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine Heparin-haltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen.

Hinweise zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 4.3 „Gegenanzeigen“).

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 Thrombozytosen 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 und 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 T₃- und T₄-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, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung kann aufgrund 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 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, kann 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

ATC-Code: B01 AB 05

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

Der Wirkstoff ist das Natrium-Salz. Das Molekulargewicht verteilt sich wie folgt:

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

Enoxaparin-Natrium wird durch alkalische Depolymerisation aus Heparin-Benzylester gewonnen, das aus intestinaler Mukosa vom Schwein stammt. Seine Struktur wird durch eine 2-O-sulfo-4-enpyranosuronsäure-Gruppe am nichtreduzierenden Ende und einen 2-N,6-O-disulfo-D-glukosamin-Rest am reduzierenden Ende der Kette charakterisiert. Etwa 20 % (zwischen 15 % und 20 %) der Enoxaparin-Struktur enthält 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.

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. Die Applikation von therapeutischen Dosen (1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg KG 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 KG 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 Parallelgruppen-Studie (CPK 2091) wurden 501 Patienten mit akuter, proximaler tiefer Venenthrombose mit Enoxaparin-Natrium (2 x täglich 1 mg/kg KG subkutan) oder Heparin (Bulus 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 erfolgte 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 KG 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. Siehe Tabelle

Therapie der instabilen Angina und des Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes:

In der pivotalen ESSENCE-Studie erhielten Patienten (n=3171) mit instabiler Angina oder Nicht-Q-Wellen Myokardinfarkt randomisiert und doppelt verblindet Enoxaparin-Natrium 1 mg/kg KG subkutan alle 12 Stunden oder Standard-Heparin als i.v. Bolus gefolgt von einer aPTT-gesteuerten Dauerinfusion. Die Patienten erhielten zusätzlich 100–325 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 früheren Herzinfarkt und/oder PTCA/CABG und/oder angiographisch nachgewiesene Gefäßstenose ≥ 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). Siehe Tabelle

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 von 1 mg/kg KG alle 12 Stunden) verglich, unterstützen die Resultate der ESSENCE-Studie bezüglich der Akutbehandlung (im Mittel 4 Tage) von Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt. 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.

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.

Ergebnisse:

	Studie CPK 2091		Studie PK 529	
	Enoxaparin-Na 1,0 mg/kg q12 s.c. n (%)	Heparin i.v. Therapie nach aPTT n (%)	Enoxaparin-Na 1,0 mg/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)

¹ Primärer Endpunkt: Rezidive thromboembolischer Ereignisse nach drei Monaten

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

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

Ergebnisse der ESSENCE-Studie:

	Enoxaparin-Na 1 mg/kg KG q12 h s.c. n (%)	Heparin aPTT-angepasste i.v. Therapie n (%)	Risiko-Reduktion RR (%)	p-Wert
Anzahl der randomisierten Patienten	1607 (100)	1564 (100)		
Kombinierter Endpunkt: Tod, Myokardinfarkt oder rezidivierende Angina				
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: Clexane n = 1578, Heparin n = 1529)				
bedrohliche Blutungen ¹ sonstige klinisch relevante Blutungen ²	17 (1,1) 131 (8,3)	18 (1,2) 63 (4,1)		0,892

* primärer Endpunkt

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

² sonstige Blutungen, die keines der Kriterien unter ¹ erfüllten

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

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 unter 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 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-Q-Wellen-Myokardinfarktes reduziert werden (siehe auch 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“). 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierarten haben bei vorschriftsmäßiger Applikation keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe auch 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 Hämatoome 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 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 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

Art:

1 ml Fertigspritzen aus klarem Glas Typ I (Ph.Eur.)
Kunststoffkolben mit Stopfen aus Chlorbutylgummi
Rostfreie Stahlkanüle G27 1/2 mit einer festen Schutzkappe

Inhalt:

Clexane 60 mg

Packung mit 2 Fertigspritzen à 0,6 ml Lösung (Unverkäufliches Muster)
Packung mit 10 Fertigspritzen à 0,6 ml Lösung

Klinikpackung mit 100 (10 × 10 gebündelt) Fertigspritzen à 0,6 ml Lösung

Clexane 80 mg

Packung mit 2 Fertigspritzen à 0,8 ml Lösung (Unverkäufliches Muster)
Packung mit 10 Fertigspritzen à 0,8 ml Lösung

Klinikpackung mit 100 (10 × 10 gebündelt) Fertigspritzen à 0,8 ml Lösung

Clexane 100 mg

Packung mit 2 Fertigspritzen à 1,0 ml Lösung (Unverkäufliches Muster)
Packung mit 10 Fertigspritzen à 1,0 ml Lösung

Klinikpackung mit 100 (10 × 10 gebündelt) Fertigspritzen à 1,0 ml Lösung

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine

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*

E-Mail: callcenter.de@sanofi-aventis.com

* 0,06 €/Anruf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Clexane 60 mg: 40759.00.00

Clexane 80 mg: 40759.01.00

Clexane 100 mg: 40759.02.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.05.2001

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2005

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf