

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clexane 20 mg
Clexane 40 mg

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clexane 20 mg

1 Fertigspritze bzw. Ampulle mit 0,2 ml Injektionslösung enthält:
Enoxaparin-Natrium 20 mg
(entsprechend 2.000 I.E. anti-Xa)

Clexane 40 mg

1 Fertigspritze bzw. Ampulle mit 0,4 ml Injektionslösung enthält:
Enoxaparin-Natrium 40 mg
(entsprechend 4.000 I.E. anti-Xa)

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clexane 20 mg

Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko (z. B. Allgemeinchirurgie)

Clexane 40 mg

- 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

Clexane 20 mg und 40 mg

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

- Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei nicht-chirurgischen Patienten

Bei Patienten mit einem mittleren oder hohem 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.

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“).

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

Indikation	Dosierregime
Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko	20 mg s.c. 1 x tägl.
Peri- und postoperative Thromboseprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko	30 mg s.c.* 1 x tägl.
Thromboseprophylaxe bei nicht-chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko	30 mg s.c.* 1 x tägl.

* Verwendung von Clexane multidose 100 mg/ml

Zusätzlich sollte die Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Enoxaparin durch Kontrollen der anti-Faktor-Xa-Spitzenkonzentration überwacht werden (s. auch 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Auf Blutungszeichen ist sorgfältig zu achten.

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, 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 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
- 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

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clexane darf nicht intramuskulär verabfolgt werden.

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.

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 einer Prophylaxe mit Enoxaparin sollten mögliche vorbestehende Blutgerinnungsanomalien abgeklärt werden.

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 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 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 zum Liegen kommen. Auf Blutungszeichen ist sorgfältig zu achten.

Anwendung bei Kindern:

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

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen

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. 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 punktionsfreies 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. Bei Patienten, die höhere Dosen Enoxaparin-Natrium erhalten (1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich) soll das punktionsfreie Intervall 24 Stunden betragen.

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 Blasen dysfunktion 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 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

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

Männer:

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

Kreatinin-Clearance =

$$\frac{140 - \text{Alter}}{72} \times \text{Gewicht} / 0,814 \times \text{Serumkreatinin [\mu mol/l]}$$

Frauen:

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

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 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 unter 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

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.
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.
- 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

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 exanthem-

ischen 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 Reizungen und 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 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 Hämatoeme berichtet. Diese Ereignisse haben zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung

gung 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 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, Hypoadosteronismus, 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, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung kann auf Grund der anti-koagulierenden 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 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 Protaminindosis 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, 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-enopyranosuronsäure-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 eine 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 × 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 Hep-testes 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 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.

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 Enoxaparindosis 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 Enoxaparindosis 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 (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 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 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 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

Ampullen: 2 Jahre
Fertigspritzen: 3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25° C lagern. Nicht tiefgefrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clexane 20 mg

Packung mit 10 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung
Packung mit 20 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung
Packung mit 50 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung
Packung mit 100 Fertigspritzen (10 x 10 gebündelt) à 0,2 ml Injektionslösung
Packung mit 100 Ampullen à 0,2 ml Injektionslösung

Clexane 40 mg

Packung mit 10 Fertigspritzen à 0,4 ml Injektionslösung
Packung mit 20 Fertigspritzen à 0,4 ml Injektionslösung
Packung mit 50 Fertigspritzen à 0,4 ml Injektionslösung
Packung mit 100 Fertigspritzen (10 x 10 gebündelt) à 0,4 ml Injektionslösung
Packung mit 100 Ampullen 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*
E-Mail: callcenter.de@sanofi-aventis.com
* 0,06 €/Anruf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Clexane 20 mg
15854.00.00

Clexane 40 mg
15854.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Clexane 20 mg
18.01.1989

Clexane 40 mg
18.01.1989

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2005

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf