Lovenox 10 x 40 mg-Pen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Pen zu 3,0 ml enthält:
400,00 mg Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500), entsprechend ca. 40.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 10.000-20.000 aPTT), entsprechend 10 Einzeldosen zu 40 mg Enoxaparin-Natrium.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol 45 mg/3 ml (siehe Abschnitt 4.3).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

* Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt.
Die Aktivität liegt zwischen 90 und 125 I.E. Anti-Faktor-Xa-Aktivität je Milligramm, berechnet auf die getrocknete Substanz. Das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anti-Faktor-IIa-Aktivität liegt zwischen 3,3 und 5,3.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einem Fertigpen.
Klare, farblose bis gelbliche Lösung; pH-Wert 5,5–7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten.
- Zur Reisethromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie.
- Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralen Myokardinfarkts.
- Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI).
- Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Anwendungsdauer:

1. Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen:

Bei nicht-chirurgischen Patienten mit einem hohen Thromboembolierisiko wird eine tägliche Injektion von 40 mg Enoxaparin empfohlen. Die Dosierung sollte bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten fortgeführt werden.
Bei chirurgischen Patienten soll die erste Injektion von 40 mg Enoxaparin ca. 12 Stunden präoperativ gegeben werden. Anschließend erhält der Patient täglich 1 Injektion von 40 mg Enoxaparin für die Dauer von 35 Tagen postoperativ bzw. bis zu seiner vollen Mobilisierung und bei orthopädisch-chirurgischen Operationen bis zur vollen mechanischen Belastbarkeit.
Zur Thromboembolieprophylaxe bei Hochrisikopatienten stehen auch Lovenox 40 mg Spritzampullen zur Verfügung.
Zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit mittlerem Thromboserisiko stehen die Lovenox 20 mg Spritzampullen zur Verfügung.

2. Reisethromboseprophylaxe:

2 – 4 Stunden vor Reiseantritt einmal Lovenox 40 mg subkutan.
Eine Thromboseprophylaxe ist bei Patienten mit hohem Risiko, eine tiefe Venenthrombose zu entwickeln, angezeigt, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden.
Zur Reisethromboseprophylaxe steht auch die Lovenox 40 mg Spritzampulle zur Verfügung.

3. Behandlung tiefer Venenthrombosen und Therapie der Pulmonalembolie:

Mögliche Dosierungsschemata:
entweder 1 mg/kg KG zweimal täglich subkutan oder 1,5 mg/kg KG einmal täglich subkutan.
Bei Patienten mit besonders schwerwiegenden thromboembolischen Erkrankungen (mit oder ohne Pulmonalembolien) wird eine zweimal tägliche Anwendung von 1 mg/kg KG empfohlen.
Im Allgemeinen beträgt die Behandlungsdauer mit Lovenox 10 Tage. Bei Übergang auf eine Antikoagulationstherapie mit oralen Präparaten soll die gleichzeitige Gabe von Lovenox und oralem Antikoagulans so lange durchgeführt werden, bis der Thrombotest bzw. die Prothrombinzeit (Quick-Wert, INR) im therapeutischen Bereich liegen.
Für die individuellen Dosierungen stehen auch andere Darreichungsformen von Lovenox zur Verfügung.

4. Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralen Myokardinfarkts:

1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden, kombiniert mit oraler Acetylsalicylsäure (100 – 325 mg einmal täglich), für eine Dauer von mindestens 2 Tagen bzw. bis zur klinischen Stabilisierung. Die Behandlungsdauer liegt üblicherweise bei 2 – 8 Tagen.
Für die individuellen Dosierungen stehen auch andere Darreichungsformen von Lovenox zur Verfügung.

Art der Anwendung:

Die Injektion erfolgt ausschließlich subkutan und sollte bevorzugt am liegenden Patienten in eine Bauchfalte vorgenommen werden. Hierzu wird eine Hautfalte zwischen Nabel und Crista iliaca mit 2 Fingern angehoben

und die Nadel senkrecht eingestochen. Die subkutane Injektion kann auch an anderen Stellen (Oberarm, Oberschenkel) erfolgen. Die Hautfalte darf während der subkutanen Injektion nicht gelockert werden.
Die Injektionsstelle nach der Injektion nicht reiben.

Patienten mit perkutaner koronarer Intervention (PCI):

Wenn die letzte subkutane Enoxaparin-Gabe weniger als 8 Stunden vor der Intervention erfolgte, ist keine weitere Dosis erforderlich. Falls die s.c. Enoxaparin-Gabe länger als 8 Stunden zurückliegt, sollte ein i.v.-Bolus von 0,3 mg/kg KG verabreicht werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Bei leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min bzw. 30 – 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) weisen eine signifikant erhöhte Exposition gegenüber Enoxaparin auf (siehe Abschnitt 5.2).
Bei der Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wird empfohlen, die Enoxaparin-Dosis zu reduzieren. Zusätzlich sollte die Enoxaparin-Behandlung bei diesen Patienten durch Kontrollen der Anti-Faktor-Xa-Spitzenspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4, Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Über die Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Kinder und Jugendliche:

Über die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).
Bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren darf Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche aufgrund des Gehalts von Benzylalkohol nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (ab 75 Jahren):

Sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist, ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten mit niedrigem Körpergewicht:

Eine Dosisreduktion sollte erwogen werden. Eine Kontrolle der Anti-Faktor-Xa-Spitzenspiegel wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

5. Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI):

Die Dosierungsempfehlung umfasst auch Patienten, die konservativ oder zunächst konservativ mit anschließender perkutaner koronarer Intervention (PCI) behandelt werden:
Die Therapie wird mit einem i.v.- Bolus von 30 mg Enoxaparin eingeleitet, unmittelbar gefolgt von einer Dosis von 1 mg/ kg KG Enoxaparin subkutan. Anschließend werden alle 12 Stunden 1 mg Enoxaparin/kg KG subkutan verabreicht. Die ersten beiden subkutanen Dosen dürfen jeweils maximal 100 mg Enoxaparin betragen.
Bei gemeinsamer Anwendung von Enoxaparin mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) soll Enoxaparin innerhalb von 15 Minuten vor bis 30 Minuten nach dem Beginn der fibrinolytischen Behandlung verabreicht werden. Falls keine Gegenanzeigen bestehen, sollten alle Patienten, sobald die Diagnose STEMI gestellt wurde, sofort 75 – 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) 1x täglich erhalten (siehe auch Abschnitt 5.1).
Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus durchzuführen, oder nach 8 Tagen zu beenden, je nachdem was früher eintritt.

Patienten mit perkutaner koronarer Intervention (PCI):

Wenn die letzte subkutane Enoxaparin-Gabe weniger als 8 Stunden vor der Intervention erfolgte, ist keine weitere Dosis erforderlich. Falls die s.c. Enoxaparin-Gabe länger als 8 Stunden zurückliegt, sollte ein i.v.-Bolus von 0,3 mg/kg KG verabreicht werden.

Patienten ab 75 Jahren:

Diese Patientengruppe erhält keinen initialen i.v.-Bolus. Die Behandlung wird mit 0,75 mg/kg KG subkutan eingeleitet. Anschließend werden alle 12 Stunden 0,75 mg/kg KG Enoxaparin subkutan verabreicht. Die ersten beiden subkutanen Dosen dürfen jeweils maximal 75 mg Enoxaparin betragen. Bei zusätzlicher schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) erfolgt die Behandlung mit 1x täglich 1 mg/kg KG Enoxaparin subkutan.

Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten unter 75 Jahren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) wird die Behandlung mit einem i.v.-Bolus von 30 mg Enoxaparin eingeleitet, unmittelbar gefolgt von einer Dosis von 1 mg/kg KG Enoxaparin subkutan. Anschließend wird empfohlen, 1x pro Tag 1 mg Enoxaparin/kg KG subkutan zu verabreichen.

Art der Anwendung:

Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI) wird die Behandlung für Patienten ab 75 Jahren mit einem einmaligen i.v.-Bolus eingeleitet, auf den unmittelbar eine subkutane Injektion folgt. Patienten über 75 Jahren erhalten keine initiale i.v.-Bolusgabe.

Für die Bolus-Gabe kann die Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche verwendet werden. Enoxaparin kann mit 0,9% Natriumchloridlösung oder 5% Dextrose in Wasser verabreicht werden.
Enoxaparin ist dabei über einen intravenösen Zugang zu verabreichen und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gemeinsam verabreicht werden. Der intravenöse Zugang ist deshalb vor und nach der i.v.-Bolusgabe von Enoxaparin mit einer ausreichenden Menge Natriumchlorid- oder Dextroselösung zu spülen.
In dieser Indikation ist Lovenox 10 x 40 mg Pen nur zur subkutanen Injektion im Anschluss an den i.v. Bolus geeignet!
Spinal-/Epiduralanästhesie:
Für Patienten, die eine Spinal-/Epiduralanästhesie erhalten siehe Abschnitt 4.4, Warnhinweise Spinal-/Epiduralanästhesie.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Heparin oder Heparin-Derivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Thrombozytopenie mit positivem In-vitro-Aggregationstest in der Gegenwart dieses niedermolekularen Heparins,
- Hämorrhagische Diathese, z.B. Purpura, Hämophilie, Patienten mit erhöhter Kapillar-permeabilität,
- Aktive starke Blutungen und Zustände mit einem hohen Risiko für unkontrollierte Blutungen,
- Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intrakranielle Blutungen,
- Operationen am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathia diabetica,
- Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt,
- Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose,
- Schwere Leberinsuffizienz, Pankreatitis,
- Blutungen der Niere und der ableitenden Harnwege,
- unkontrollierte schwere Hypertonie,
- Endocarditis lenta,
- Abortus imminens.

Anwendung bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren: Lovenox 10 x 40 mg-Pen beinhaltet Benzylalkohol als Konservierung. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen (die Verabreichung von Medikamenten, die Benzylalkohol beinhalten, wurde mit tödlichen Fällen von „Gasping Syndrome“ assoziiert).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lovenox darf nicht intramuskulär verabreicht werden.
Enoxaparin sollte bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden.
Von Organpunktionen, Infiltrationen sowie von diagnostischen Lumbalpunktionen ist Abstand zu nehmen.
Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen und bei Risikopatienten (z.B. mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion): eine Kontrolle der Serum-Kaliumwerte ist angezeigt.
Vorsicht bei gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulantien und/oder Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).
Die niedermolekularen Heparine sind keine einheitliche Substanzgruppe. Sie unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichtes, der Anti-Faktor-Xa-Aktivität, der Einheiten und der Dosierung. Dies führt zu Unterschieden hinsichtlich der pharmakologischen und der damit zusammenhängenden biologischen Aktivität (Anti-Thrombin-Aktivität, Anti-Faktor-Xa-Aktivität, Plättcheninteraktionen). Deshalb sollten jeweils die spezifische Dosierungsanleitung und die Hinweise für die Anwendung befolgt werden.
Thrombozytopenie:
Das Risiko einer Antikörper-mediierten Heparin-induzierten Thrombozytopenie besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen.
Enoxaparin ist bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie in der Anamnese mit entsprechend großer Vorsicht anzuwenden. Bei Verdacht auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Typ II, ist Heparin sofort abzusetzen.
Bei starkem Absinken der Thrombozytenwerte (siehe Abschnitt 4.8) ist die Behandlung sofort abzubrechen. In diesen Fällen ist eine weitere Abklärung der Frage, ob eine immunologisch bedingte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) vorliegt, dringend indiziert. Sollte dies der Fall sein, muss der Patient darüber informiert werden, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt nie mehr eine Heparintherapie (auch nicht mit einem anderen niedermolekularen Heparin) durchgeführt werden darf.
Thrombozytenkontrollen sollten vor Behandlungsbeginn, am 1. Tag nach Beginn der Heparintherapie und während der Therapie, insbesondere zwischen dem 6. und 14. Tag nach Beginn der Heparintherapie, in kurzen Abständen erfolgen.
Wurde der Patient wegen einer thromboembolischen Erkrankung mit Heparin behandelt oder sind thromboembolische Komplikationen aufgetreten, müssen andere Antithrombotika als Heparin eingesetzt werden.
Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung

Eine Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung ist in der Regel nicht erforderlich, sollte jedoch bei speziellen Patientengruppen in Erwägung gezogen werden: bei Kindern, bei Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe weiter unten), oder mit starkem Unter- oder Übergewicht, bei Schwangeren oder bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hämorrhagie oder Rethrombosierung.
Globale Gerinnungstests, wie z.B. die aPTT und ACT eignen sich nicht zur Überwachung der Antikoagulation. Unter therapeutischer Dosierung von Lovenox verlängert sich die aPTT nur geringfügig (keine dosisabhängige lineare Korrelation).
Zur Überwachung kann ein funktioneller Anti-Faktor-Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates empfohlen werden.
Die Anti-Faktor-Xa-Spitzenspiegel 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 bzw. nach Gabe therapeutischer Dosierungen zwischen 0,4 und 1,1 I.E. anti-Xa/ml betragen.

Blutungen:

Wie mit anderen Antikoagulantien können Blutungskomplikationen auftreten. Die Ursache dieser Blutungen sollte untersucht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden (siehe auch Abschnitt 4.3, 4.5 und 4.8).

Reisethromboseprophylaxe

Eine Aufklärung des Patienten über Nutzen und Risiko einer Reisethromboseprophylaxe ist erforderlich.
Die Ratschläge für die Prophylaxe der Reisethrombose, die auch bei stundenlangen Auto- oder Busfahren auftreten kann, umfassen Allgemeinmaßnahmen - wie z.B. das Tragen von Kompressionsstrümpfen - für Personen mit mäßigem Risiko (bei Vorliegen von mindestens zwei der genannten Faktoren: Alter über 40 Jahre, latente kardiale Dekompensation, größere Varizen, chronisch venöse Insuffizienz, BMI >30, Ovulationshemmer, Schwangerschaft).
Für Patienten mit gesichertem hohem Risiko, etwa bei venösen Thromboembolien in der Anamnese, Malignom, familiärer Thromboseneigung, gelenkübergreifender Ruhigstellung einer unteren Extremität oder knapp zurückliegendem Eingriff mit hohem Thromboserisiko, wird die zusätzliche Anwendung von niedermolekularem Heparin empfohlen, vorausgesetzt, dass sie nicht mit anderen oralen Antikoagulantien behandelt werden.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin erhöht, wodurch das Blutungsrisiko ansteigen kann (siehe Abschnitt 5.2), deshalb wird ein sorgfältiges klinisches Monitoring empfohlen.
Bei Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) wird empfohlen, die Enoxaparin-Dosis zu reduzieren. Zusätzlich sollte die Behandlung von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Enoxaparin durch Kontrollen der Anti-Faktor-Xa-Spitzenspiegel (siehe Abschnitt Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung) überwacht werden. Auf Blutungszeichen ist im Rahmen des klinischen Monitorings sorgfältig zu achten.

Anwendung bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht:

Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg für Frauen bzw. weniger als 57 kg für Männer zeigten eine erhöhte Exposition gegenüber Enoxaparin. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung ratsam. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Anwendung bei fettleibigen Patienten

Fettleibige Patienten haben ein höheres Risiko für Thromboembolien. Die Sicherheit und Wirksamkeit von prophylaktischen Dosen bei fettleibigen Patienten (BMI >30 kg/m^2) ist noch nicht vollständig geklärt. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

Anwendung bei älteren Patienten:

Das pharmakokinetische Profil von Enoxaparin zeigte bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jungen Patienten, sofern die Nierenfunktion normal war. Da jedoch im Alter die Nierenfunktion abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin verringert sein. Deshalb soll Enoxaparin bei diesen Patienten (insbesondere >75 Jahre) mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sind im Hinblick auf eine Blutung eng zu überwachen. In prophylaktischer Dosierung wurde keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet.
In 2 Studien bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt wurde eine höhere Blutungsneigung durch dieses niedermolekulare Heparin bei Patienten über 75 Jahren (ASSENT 3+) bzw. zwischen 65 und 75 Jahren (ExTRACT TIMI 25) beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.1). Das erhöhte Blutungsrisiko bei älteren Patienten kann durch eine entsprechende Verringerung der Dosis vermieden werden.

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

Bei Patienten, die eine rückenmarknahe Regionalanästhesie (Peridural-/Spinalanästhesie) bzw. Lumbalpunktion erhalten, traten epidurale oder spinale Hämatome auf, welche zu neurologischen Komplikationen unterschiedlichster Ausprägung bis hin zu langdauernder oder permanenter Paralyse führten .
Es besteht ein erhöhtes Risiko, wenn post-operativ ein Verweilkatheter verwendet wird. Das Risiko ist auch erhöht bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung beeinflussen wie z.B. nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen Antikoagu-

lantien (siehe Abschnitt 4.5). Die Möglichkeit eines erhöhten Risikos ist auch bei einer traumatischen Punktion oder wiederholten Punktionsversuchen sowie bei Patienten mit einer Wirbelsäulenoperation in der Anamnese oder einer Deformation der Wirbelsäule gegeben.
Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei Anwendung von Lovenox und gleichzeitiger rückenmarknaher Regionalanästhesie soll der Katheter möglichst zu einem Zeitpunkt gesetzt oder entfernt werden, wenn der antikoagulatorische Effekt von Lovenox niedrig ist. Allerdings ist der exakte Zeitpunkt zum Erreichen der ausreichend niedrigen gerinnungshemmenden Wirkung bei jedem Patienten nicht bekannt.
Die Nadel/der Katheter sollte mindestens12 Stunden nach der letzten Lovenox Injektion bei niedrigen Dosen von Enoxaparin (20 mg einmal täglich, 30 mg einmal oder zweimal täglich oder 40 mg einmal täglich) und mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung von hohen Dosen von Enoxaparin (0.75 mg/kg zweimal täglich, 1 mg/kg zweimal täglich oder 1.5 mg/kg einmal täglich) gesetzt oder entfernt werden. Anti-Xa Spiegel sind zu diesen Zeitpunkten nach wie vor nachweisbar und diese Verzögerungen sind keine Garantie, dass rückenmarksnahe Hämatome vermieden werden können.
Patienten, die 0.75 mg/kg zweimal täglich oder 1 mg/kg zweimal täglich Gaben erhalten, sollten die zweite Lovenox Dosis bei einer vorgesehenen zweimal täglichen Behandlung nicht erhalten, um eine längere Verzögerung bevor der Katheter gesetzt oder entfernt wird, zu ermöglichen. Außerdem sollte eine Verzögerung dieser nächsten Dosis für mindestens 4 Stunden auf Basis einer Risiko-/Nutzenabwägung unter Berücksichtigung des Risikos einer Thrombose und dem Risiko von Blutungen zusammen mit der Behandlung und den Risikofaktoren des Patienten in Betracht gezogen werden, obwohl eine spezifische Empfehlung des Zeitpunkts der Verabreichung einer weiteren Enoxaparin – Gabe nach Entfernung des Katheters nicht gegeben werden kann.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/Minute sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin verlängert ist; unter Berücksichtigung der Verdopplung des Zeitpunkts der Entfernung des Katheters, mindestens nach 24 Stunden für die niedrigere verordnete Enoxaparin Dosis (30 mg einmal täglich) und mindestens nach 48 Stunden für die höhere Dosis (1 mg/kg/Tag).Die Patienten sind nach Anwendung eines rückenmarknahen Anästhesieverfahrens oder einer Lumbalpunktion sorgfältig und engmaschig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf Symptome wie Rückenschmerzen sowie sensorische oder motorische Ausfälle sowie Darm- oder Blasendysfunktion zu achten ist. Patienten sind anzuweisen unverzüglich Ihren Arzt zu informieren, wenn sie irgendeines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei klinischem Verdacht auf ein rückenmarksnahes Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen wie spinale Dekompression einzuleiten.
Anwendung bei Patientinnen mit künstlichen Herzklappen:
Es liegen keine ausreichenden Studienergebnisse zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Enoxaparin zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen vor. Eine entsprechende Verwendung kann aus diesem Grund nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.6).
In Einzelfällen wurde bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, die Enoxaparin zur Prävention erhielten, über Thromben im Bereich der künstlichen Herzklappen berichtet. Manche dieser Fälle betrafen schwangere Patientinnen, bei denen die Thrombose zum Tod bzw. zum Tod des Ungeborenen führte. Die Evaluation dieser Fälle wird jedoch durch unzulängliche Daten, die zugrunde liegende Erkrankung und die Möglichkeit einer inadäquaten Antikoagulation erschwert. Schwangere Patientinnen mit künstlichen Herzklappen scheinen jedoch ein höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen zu haben (siehe Abschnitt 4.6).
Perkutane koronare Revaskularisation:
Um das Blutungsrisiko nach einer Intervention wegen instabiler Angina pectoris, eines nicht-transmuralen Myokardinfarktes bzw. eines akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung zu minimieren, sind die empfohlenen Intervalle zwischen den einzelnen Lovenox-Injektionen genau zu beachten. Nach der Intervention ist Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen.
Die Gefäßschleuse soll für 6 bis 8 Stunden nach einer subkutanen/intravenösen Gabe von Enoxaparin vor Ort verbleiben, wenn eine manuelle Kompressionsmethode verwendet wird. Wenn ein Gefäßverschluss-System verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden.
Die nächste Dosis soll frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Punktionsstelle soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wird empfohlen Substanzen, die die Hämostase beeinflussen, vor einer Behandlung mit niedermolekularen Heparinen abzusetzen. Wenn gleichzeitig andere Arzneimittel, die die Gerinnung beeinflussen, angewendet werden, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erforderlich. Hierzu gehören:
Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (z.B. Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab), Dipyridamol, orale Antikoagulantien (Dicumarole), Fibrinolytika, nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Phenylbutazon, Indometacin), Dextran, Sulfinpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Penicillin i.v. und Zytostatika.
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, trizyklische Antidepressiva) und Abschwächung ihrer Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In tierexperimentellen Studien ergaben sich keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität.
Beim Menschen passiert dieses niedermolekulare Heparin in der angegebenen Dosierung im 2. Trimenon nicht die Placenta.
Ein erhöhtes Abortusrisiko sowie behandlungs- und/oder krankheitsbedingte Komplikationen bei Schwangeren sind nicht auszuschließen, daher sollte bei Schwangeren eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
Die Verwendung von Enoxaparin für die Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend klinisch untersucht.
In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit künstlichen Herzklappen, die zweimal täglich 1 mg Enoxaparin-Natrium pro kg Körpergewicht zur Reduzierung des Risikos für thromboembolische Ereignisse erhielten, traten bei zwei Frauen Thromben auf, die zur Blockade der Herzklappe und zum Tod der Patientinnen bzw. der Föten führten. Solange keine weiteren Informationen zur Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, wird die Verwendung von Enoxaparin bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen nicht empfohlen.
Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit Enoxaparin festgestellt werden konnte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Todesfälle durch eine inadäquate Therapie bzw. Antikoagulation bedingt waren.
Es liegen außerdem Einzelfall-Meldungen zu Thrombosen im Bereich der Herzklappen bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen vor, die zur Thromboseprophylaxe Enoxaparin erhielten.
Patientinnen mit künstlichen Herzklappen scheinen während einer Schwangerschaft ein höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse zu haben sowie eine höhere Rate an Früh- bzw. Totgeburten und Spontanaborten.

Stillzeit:

Im Tierversuch traten Enoxaparin und seine Metaboliten nur in minimalen Mengen in die Muttermilch über; oral wird Enoxaparin nicht resorbiert. Wenn gestillt wird, empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung der stillenden Mutter während der Behandlung. Als Vorsichtsmaßnahme kann der Mutter geraten werden, während einer Behandlung mit Enoxaparin abzustillen.

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

Lovenox hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
So wie mit anderen Antikoagulantien können bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (z.B. Verletzungen mit Blutungsgefahr, invasive Verfahren, gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen), aber auch ohne eine derartige Prädisposition, Blutungen auftreten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).
In kontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz schwerwiegender Blutungen:

- <1% bei akut erkrankten Patienten mit stark eingeschränkter Mobilität,
- 1% bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder nicht-transmuralem Myokardinfarkt,
- 2,1% bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) (ExTRACT-TIMI 25)
- 2% bei Hüftgelenkersatztherapie (40 mg, 1x täglich, s.c.) perioperativ und 0% während der verlängerten Prophylaxe (40 mg, 1x täglich, s.c., bis zu 21 Tage lang),
- ≤4% bei abdominalen oder kolorektalen Eingriffen (40 mg 1x täglich, s.c.),
- ≤2% bei tiefen Venenthrombosen und Pulmonalembolie (1 mg/kg alle 12 Stunden, oder 1,5 mg/kg 1x täglich, Zusatzmedikation Warfarin oder Standardheparin, Behandlungsdauer bis zu 90 Tage).

In sehr seltenen Fällen nahmen schwere Blutungen (retroperitoneal, intrakranial) einen tödlichen Ausgang.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten, nicht bekannt****
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		asymptomatische Thrombozytosen, Thrombozytopenie (Typ I)			Thrombozytopenie (Tyo II), Leukopenie, Eosinophilie, *Hämorrhagische *Anämie, *Thrombozytopenie, *Thrombose,

					*Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, angioneurotisches Ödem, Exanthem, Rhinitis, Tränenfluss, Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Fieber	allergische Vaskulitis, Bronchospasmus, anaphylaktischer/ anaphylaktoider Schock, Dyspnoe und Blutdruckabfälle bis zum Kreislaufversagen, Gefäßspasmen, *anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktion, einschließlich Schock
Psychiatrische Erkrankungen					
Erkrankungen des Nervensystems					*Kopfschmerzen
Augenerkrankungen					
Herzerkrankungen					Bradykardie
Gefäßerkrankungen					Blutdruckanstieg, Priapismus, *spinalen Hämatome, *neuraxialen Hämatome, *neurologischen Störungen, *Paralyse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Pulmonalembolien
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzymanstieg (v.a. Transaminasen)				*hepatozelluläre Leberschäden, *cholestatische Leberschäden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Erytheme, Urtikaria	bullöse Dermatitis		*kutane Vaskulitis, *Purpura, *erythematöse Plaque, *Hautnekrosen, entzündliche noduläre Veränderungen an der Injektionsstelle, * Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Arthralgien, *Osteoporose nach Langzeit-Therapie (länger als 3 Monate)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ekchymosen, Schmerzen, Ödem, Blutung, Entzündung	lokale Irritation, Hautnekrose		
Untersuchungen				Hyperkaliämie	Anstieg der freien Fettsäuren und des Thyroxins, reversible Kaliumretention, Erniedrigung des HDL-Cholesterins und der Blutzuckerwerte, Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulphthalein-Testes

* Diese Nebenwirkungen, die spontan berichtet wurden, sind Post-Marketing Beobachtungen, die daher mit der Häufigkeit „nicht bekannt" angegeben werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 80.000/µl und 150.000/µl zu Beginn der Behandlung mit Heparin. Komplikationen treten im Allgemeinen nicht auf, die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Sehr selten: Immunologisch bedingte, schwere Thrombozytopenie (HIT Typ II). Diese Form der Thrombozytopenie ist anzunehmen, wenn die Thrombozyten auf Werte von weniger als 80.000/µl absinken oder wenn es zu einem schnellen Abfall auf weniger als 50% des Ausgangswertes kommt.

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 Heparin-induzierten Thrombozytopenie kann mit gravierenden arteriellen Thrombosen (z.B. cerebralen Insulten) und/oder venösen Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalembolie), Verbrauchskoagulopathie und/oder Blutungen (Petechien, Melaena, Purpura, postoperative Blutungen) verbunden sein.

Hinweise zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Sehr selten: Über Pulmonalembolien bei einer möglicherweise unzulänglichen Vorbeugung mit Heparin oder niedermolekularen Heparinen wurde vereinzelt berichtet.

Post Marketing Erfahrungen Gefäßerkrankungen:

Nicht bekannt: Bei Anwendung von Enoxaparin im Zusammenhang mit einer Spinal- bzw. Epiduralanästhesie oder Spinalpunktur wurden Fälle von spinalen Hämatomen (oder neuraxialen Hämatomen) berichtet. Diese Reaktionen führten zu neurologischen Störungen verschiedenen Umfangs, einschließlich länger andauernder oder permanenter Paralyse.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Nicht bekannt: Fälle von immunologisch bedingter Thrombozytopenie mit Thrombose (manchmal mit zusätzlichem Organinfarkt oder einer Ischämie der Gliedmaßen).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt: Kutane Vaskulitis; Purpura oder erythematöse Plaque (infiltriert und schmerzhaft), gefolgt von Hautnekrosen im Bereich der Injektionsstelle wurden berichtet. Die Behandlung mit Enoxaparin muss in diesen Fällen abgebrochen werden.

Entzündliche noduläre Veränderungen an der Injektionsstelle, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellen. Sie verschwinden nach wenigen Tagen und stellen keinen Grund für einen Behandlungsabbruch dar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung muss mit hämorrhagischen Komplikationen gerechnet werden.
Sollten Blutungen auftreten, ist die Anwendung von Enoxaparin in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Therapie

Die gerinnungshemmende Wirkung von Enoxaparin kann durch langsame intravenöse Injektion von Protamin (Sulfat oder Hydrochlorid) weitgehend neutralisiert 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 Protamin neutralisiert den gerinnungshemmenden Effekt von 1 mg Enoxaparin, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorhergehenden 8 Stunden verabreicht wurde.
Eine Dosis von 0,5 mg Protamin pro 1 mg Enoxaparin ist ausreichend, wenn Enoxaparin vor mehr als 8 Stunden verabreicht wurde, bzw. wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Verabreichung von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, braucht Protamin nicht mehr gegeben zu werden.
Auch mit hohen Dosen Protamin kann die Anti-Faktor-Xa-Aktivität nur bis maximal 60% neutralisiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Arzneimittel, Heparingruppe
ATC-Code: B01 AB 05
Lovenox gehört zur Gruppe der niedermolekularen Heparine. Es wird durch kontrollierte Depolymerisation von natürlichem Heparin gewonnen und hat ein mittleres Molekulargewicht von 4.500 Dalton.
Dieses niedermolekulare Heparin ist durch selektive Beeinflussung des Gerinnungsablaufes gekennzeichnet. Es verfügt über eine außerordentlich starke Hemmwirkung gegenüber dem Faktor Xa, hingegen ist die Hemmung des Faktors IIa (Thrombin) wesentlich geringer als bei Standard-Heparin. Neben der Anti-Faktor Xa/IIa Aktivität, wurden weitere antithrombotische und antientzündliche Eigenschaften von Enoxaparin identifiziert. Sie umfassen eine ATIII-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, z.B. Faktor VIIa, Stimulierung der Freisetzung von endogenem Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), sowie eine verminderte Freisetzung des von Willebrand Faktors aus dem Gefäßendothel in die Zirkulation.

Prävention und Behandlung venöser Thromboembolien bei malignen Erkrankungen

Venöse Thromboembolien sind eine häufige Todesursache bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Vor allem chirurgische Eingriffe im Abdomen stellen bei solchen Patienten ein hohes Risiko dar.
In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit malignen Tumoren (n=501), die sich einem abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, konnte nachgewiesen werden, dass, im Vergleich zur einwöchigen Standard-Prophylaxe mit Enoxaparin, eine verlängerte prophylaktische Behandlung über 4 Wochen die Häufigkeit von venösen Thromboembolien signifikant vermindert.
Diese signifikante Risikoreduktion ist auch noch nach 3 Monaten nachweisbar.
Weiters wurden Patienten mit akuten venösen Thromboembolien und malignen Erkrankungen unterschiedlicher Grade und Ursachen (n=147) in einer offenen, randomisierten, multizentrischen Studie untersucht, in der Enoxaparin mit Warfarin verglichen wurde. Während der 3-monatigen Behandlungsdauer traten rezidivierende venöse Thromboembolien oder schwere Blutungen bei 10,5% der Patienten auf, die mit Enoxaparin behandelt wurden und bei 21,1% der Patienten, die Warfarin erhielten.
Die Studie zeigt, dass zur Sekundärprävention venöser Thromboembolien bei Patienten mit malignen Erkrankungen die verlängerte Gabe von Enoxaparin eine wirksame und verträgliche Alternative zur Gabe oraler Antikoagulantien darstellt.

Therapie des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI):

In der Multicenterstudie ExTRACT TIMI 25 wurden 20.479 Patienten mit STEMI (mittleres Alter: ca. 60 Jahre, Range: 20 – 99 Jahre), die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert und erhielten entweder Enoxaparin (einmalig einen 30 mg i.v. Bolus und 1 mg/kg Körpergewicht s.c., gefolgt von 1 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden s.c.), oder unfraktioniertes Heparin (UFH) i.v. über 48 Stunden (initialer i.v.-Bolus von 60 I.E./kg KG, danach 12 I.E./h/kg KG, adjustiert auf das 1,5 – 2 fache des aPTT Normalwerts). Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion und ältere Patienten ab 75 Jahren erhielten eine reduzierte Enoxaparindosis. Enoxaparin wurde bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über 8 Tage gegeben, je nachdem, was zuerst eintraf.
Alle Patienten erhielten Standarddosierungen eines Fibrinolytikums (Streptokinase, Tenecteplase, Alteplase oder Reteplase) sowie Acetylsalicylsäure. Enoxaparin wurde innerhalb von 15 Minuten vor bis 30 Minuten

nach dem Beginn der fibrinolytischen Behandlung verabreicht.
Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin senkte Enoxaparin die Inzidenz des primären Endpunktes (Tod oder Reinfarkt binnen 30 Tagen) signifikant von 12,0% unter UFH auf 9,9%, entsprechend einem relativen Risiko von 0,83 (95% CI 0,77 – 0,90); relative Risiko-Reduktion von 17%).
Bei den Patienten über 75 Jahre, die eine reduzierte Enoxaparindosis erhielten, zeigte die Subgruppenanalyse ein relatives Risiko für den primären Endpunkt unter Enoxaparin von 0,94 (95% CI 0,82 – 1,08).
Die erhöhte Wirksamkeit von Enoxaparin zeigte sich bereits nach 48 Stunden. Der vorteilhafte Effekt von Enoxaparin auf den primären Endpunkt zeigte sich konsistent auch in wichtigen Untergruppen (z.B. Alter, Geschlecht, Infarktlokalisation, Art des verwendeten Fibrinolytikums).
Bei 4716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der die verblindete Studienmedikation als adjuvante antithrombotische Therapie fortgesetzt wurde. Der Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin war bei Patienten, die eine PCI innerhalb von 30 Tagen erhielten, signifikant, die relative Risiko-Reduktion betrug 23%.
Die erhöhte Wirksamkeit von Enoxaparin war mit einem statistisch signifikant höheren Blutungsrisiko verbunden: 2,1% der Patienten unter Enoxaparin versus 1,4% unter unfraktioniertem Heparin erlitten eine schwere Blutung (relatives Risiko unter Enoxaparin 1,53; 95% CI 1,23 – 1,89).
In einer Subgruppenanalyse betrug das Blutungsrisiko der ≥75-jährigen Patienten mit reduzierter Enoxaparindosis 3,3% versus 2,9% unter UFH (relatives Risiko 1,15; 95% CI 0,74 – 1,78). In einer explorativen Analyse lag das Risiko für schwere Blutungen für die Gruppe der ≥65 – 75-jährigen Patienten unter Enoxaparin bei 3,2% versus 1,3% unter UFH (relatives Risiko 2,48; 95% CI 1,66 bis 3,70).
Der während der ersten 30 Tage beobachtete positive Effekt von Enoxaparin auf den primären Endpunkt (Tod oder Reinfarkt binnen 30 Tagen) blieb auch während der 12-monatigen Follow-Up Periode erhalten.

Anwendung bei Kindern

In einer Dosisfindungsstudie an 25 hospitalisierten Kindern (Neugeborene und Jugendliche bis 17 Jahre, mittleres Alter 4 Jahre) wurde Enoxaparin 2x täglich s.c. verabreicht. Eine Dosis von 1 mg/kg KG war bei den meisten Kindern ausreichend; 4 Stunden nach der Applikation betrug der Anti-Faktor-Xa-Wert 0,5 – 1,0 I.E./ml. Jedoch benötigten 6 von 7 Neugeborenen (<2 Monate) eine mittlere Dosis von 1,64 mg/kg KG, um therapeutisch wirksame Enoxaparin-Spiegel zu erreichen. Das deutet auf eine relativ höhere Clearance bei Patienten dieser Altersgruppe hin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter wurden primär aus den Änderungen der Anti-Faktor-Xa-Aktivität ermittelt.

Resorption

Nach subkutaner Injektion wird Enoxaparin komplett resorbiert und die maximale mittlere Anti-Faktor-Xa-Aktivität nach 3 Stunden erreicht. Sie 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 s.c. alle 12 Stunden werden im Steady-State im Mittel Anti-Faktor-Xa-Aktivitäten von 1,1 I.E./ml erzielt.
Ein i.v.-Bolus von 30 mg, unmittelbar gefolgt von 1 mg/kg s.c. alle 12 Stunden führt zu einem initialen Maximalwert des Anti- Faktor-Xa-Spiegels von 1,16 I.E./ml und entspricht im Durchschnitt einer Exposition von 88% des Spiegels im Steady-State. Der Steady-State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.
Die Pharmakokinetik von Enoxaparin nach s.c.-Gabe verhält sich über den empfohlenen Dosisbereich linear und weist nur eine geringe intra- und interindividuelle Variabilität auf. Nach wiederholter s.c.-Applikation von 40 mg bzw. 1,5 mg/kg/Tag wird bei Probanden der Steady-State am 2. Tag erreicht, wobei die durchschnittliche Exposition ca. 15% höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter s.c.-Applikation von 1,0 mg/kg 2x 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 nach s.c.-Applikation beträgt ca. 92%.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 5 Litern und entspricht damit dem Blutvolumen.
Nach einer Dosis von 40 mg s.c. einmal täglich ist die Anti-Faktor-Xa-Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden nachweisbar, während unter Standard-Heparin bereits nach 3 – 4 Stunden keine messbare Anti-Faktor-Xa-Aktivität mehr vorhanden ist. Bei älteren Patienten ist die Halbwertszeit geringfügig auf 6 – 7 Stunden verlängert.
Die Elimination verläuft monophasisch. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c.-Gabe im Mittel 4 Stunden und nach wiederholter Verabreichung ca. 7 Stunden.

Biotransformation

Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber unter Desulfatierung und Depolymerisation statt.

Elimination

Geringe Anteile werden in unveränderter (ca. 10%) oder geringfügig veränderter Form (ca. 30%) über die Nieren ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen:

Patienten mit niedrigem Körpergewicht

Nach einer subkutanen Einmalgabe von 40 mg (prophylaktische Dosierung ohne Gewichtskorrektur) ist die

Anti-Xa-Exposition bei Frauen mit <45 kg KG um 50% höher und bei Männern <57 kg KG um 27% höher als bei normalgewichtigen Personen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist im Steady-State nach wiederholter s.c.-Gabe von 40 mg Enoxaparin/Tag die AUC um durchschnittlich 65% erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität von Einzeldosen, zur chronischen Toxizität, Genotoxizität, zum mutagenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch maximal 28 Tage verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Packung enthält: einen blau-weißen Fertigpen mit weißer Schrift (3 ml Lösung in einer Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem Kunststoffkolben, einem Spannkopf und einer Schutzkappe) 10 Nadelbehälter und 10 Alkoholtupfer. Die Lösung kommt nicht mit Latex in Berührung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patrone vor Gebrauch genau prüfen. Sie darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos bis schwach gelblich gefärbt ist.

Pens mit offensichtlicher mechanischer bzw. funktioneller Beschädigung dürfen nicht verwendet werden. Leere Pens dürfen nicht wieder verwendet werden und sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten darf jeder Pen nur von ausschließlich einem Patienten benutzt werden.

Die Bedienungsanleitung für den Pen ist genauestens zu beachten.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Saturn Tower
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien

8. Zulassungsnummer

1–21761

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. Jänner 1997 / 5. September 2013

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.