

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 10.000 IE/ml (100 mg/ml) Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 2.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 20 mg) in 0,2 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI - percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner (s.c.) Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen.  
Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels s.c. Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann s.c. in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse (i.v.) Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen s.c. Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer s.c. Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte s.c. Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kind und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher i.v. Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### - *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) s.c. einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v. Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer i.v. Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### - *Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion*

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von TVT und LE, zur Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung

der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als s.c. Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosen-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

- Technik der s.c. Injektion

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. Bitte beachten Sie, dass es in einigen Fällen nicht möglich ist, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesem Fall soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Nach der Anwendung darf die Injektionsstelle nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen der in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

- i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.

Für eine i.v. Injektion kann entweder eine Mehrfachdosen-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden.

Enoxaparin-Natrium sollte über einen i.v. Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte i.v. Zugang vor und nach der i.v. Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 % Glucose jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

- Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine

Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den i.v. Zugang injiziert werden.

- *Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit sind aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnehmen und zu verwerfen. Den gesamten Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze in die im Beutel verbleibenden 20 ml injizieren. Der Beutelinhalt ist vorsichtig zu vermischen. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den i.v. Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den i.v. Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
	<b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>		
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injection in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:*

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

*Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien*

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

*Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion*

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Katheterentfernung auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

## Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

## Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. Und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

## Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

#### Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

#### Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

#### Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten i.v./s.c. Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der

Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen ( $< 45$  kg) und männlichen ( $< 57$  kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30$  kg/m $^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

## Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntmaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

#### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,

- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.

- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen:*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne LE verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) s.c. einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) i.v. als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*

- Seltener: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

*Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Seltener: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

*Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

*Gefäßerkrankungen*

- Seltener: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

*Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Seltener: cholestatischer Leberschaden\*

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Seltener: Alopezie\*
- Seltener: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Seltener: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

*Untersuchungen*

- Seltener: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Selten: Retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig<sup>b</sup>: Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Selten: Retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Nicht bekannt: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>  <i>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</i>	<b>Häufig: Thrombozytose<sup>b</sup>, Thrombozytopenie</b>  <i>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</i>

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg  $> 400$  G/l

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

## 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## **4.9 Überdosierung**

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach i.v., extrakorporaler oder s.c. Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame i.v. Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff*

- *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVE war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)	Placebo einmal täglich s.c. n (%)
<b>Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Gesamt-VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
<b>Gesamt-TVE (%)</b>	6 (6,6)*	18 (20,2)
<b>Proximale TVE (%)</b>	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVE (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

- *Verlängerte TVE-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) s.c.) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden

3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium s.c. mit einem Placebo zur TTVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (median Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche, s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TTVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TTVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis  
\* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger.

Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

Therapie von TTVT mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TTVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie (LE) bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium einmal täglich s.c., (2) 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden s.c. oder (3) einen i.v. Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR

von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder LE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Heparin an aPTT angepasste i.v.-Therapie n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)  
 \*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
 - Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
 - Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal tägliche Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal tägliche Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezüglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht- schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapari n gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisier te NMHs
		Enoxapar in OD	Enoxapar in BID	Enoxapar in BID to OD	Enoxapar in OD to BID	Enoxapar in mehrma ls gewechse t	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)

Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Blutungsereignisse	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt-mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %- 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungsereignisse mit Todesfolge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

#### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder unfraktioniertes Standardheparin i.v. in einer aPTT-anangepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der s.c. Injektionsstelle.

#### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen i.v. Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c., gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder i.v. unfraktioniertes Heparin in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die s.c. Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte s.c. Injektion weniger als 8 Stunden vor der

Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde. Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ). Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter s.c. und nach einmaliger i.v. Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach s.c. Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden.

Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen s.c. Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein i.v. Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist.

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter s.c. Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach s.c. Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

### Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

### Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen i.v. Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg). Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c. Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung. Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) i.v. appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter s.c. Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach s.c. Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag s.c. über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei s.c. Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in s.c. Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder mit 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,2 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer blauen Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat. Die Spritze kann zusätzlich mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 1, 2, 6, 10, 20 und 50 Fertigspritze(n)
- 2, 6, 10, 20, 50 und 90 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10 und 20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 6 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### **HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE**

#### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

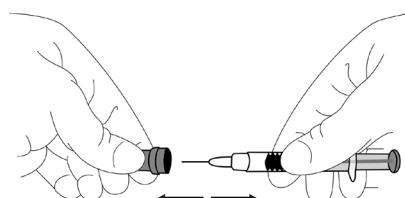
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

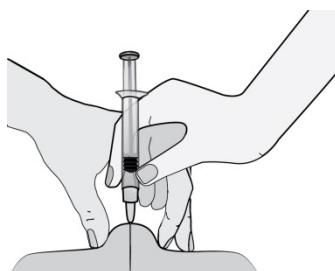


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

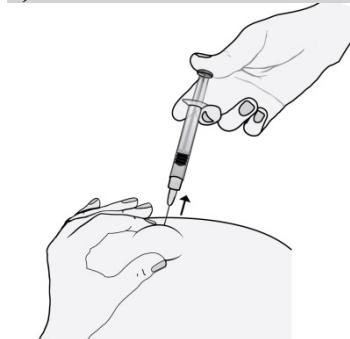
**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das

Verfalldatum abgelaufen ist.

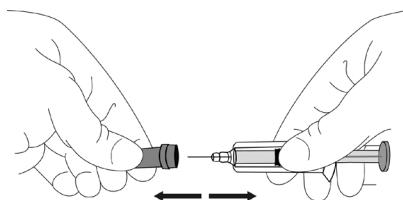
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

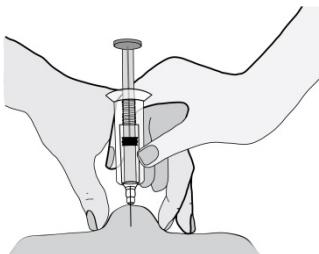


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

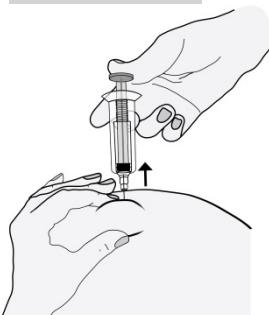
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.

"CLICK"



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit UltraSafe Passive Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies

nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.

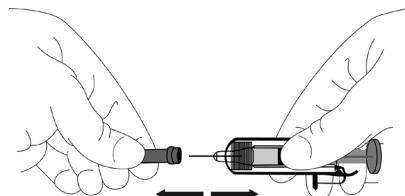
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

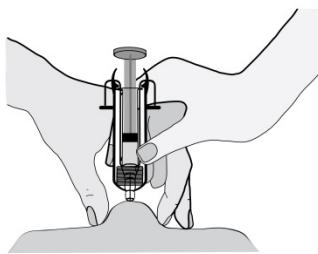


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

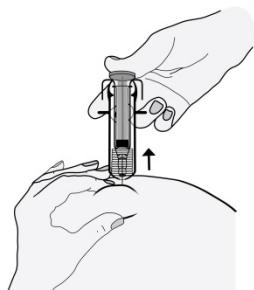
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

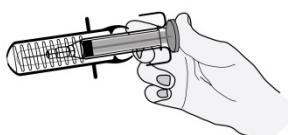


- 8)** Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9)** Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt, bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

#### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit manuellem Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem manuell auslösbarer Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

### **Vor der Selbsteinjektion von Inhixa**

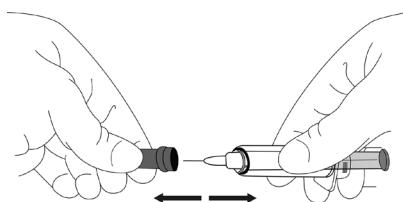
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

### **Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

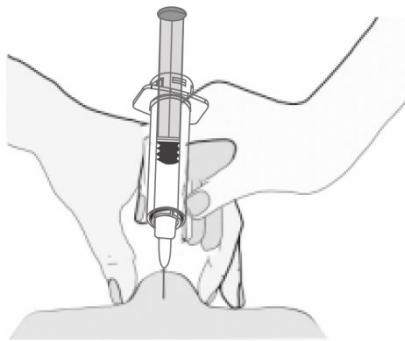


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

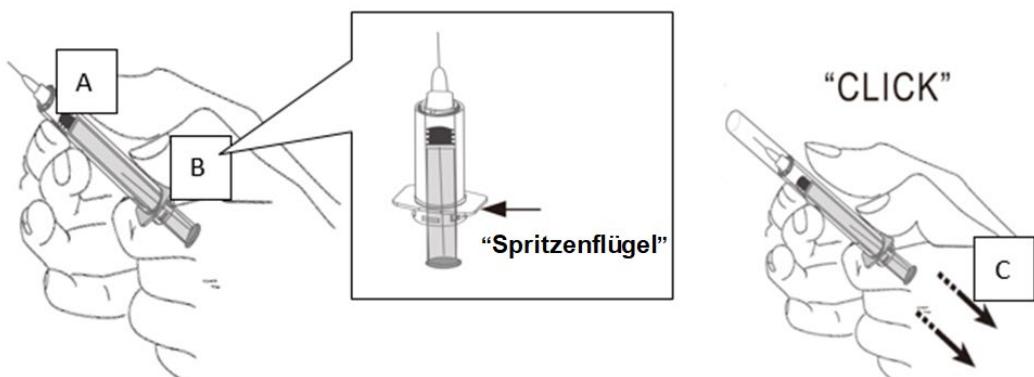


- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest (A). Halten Sie mit der anderen Hand die Spritzenflügel (B), und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klickgeräusch hören (C). Jetzt ist die gebrauchte Nadel vollständig geschützt.



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/001  
EU/1/16/1132/002  
EU/1/16/1132/011  
EU/1/16/1132/012  
EU/1/16/1132/021  
EU/1/16/1132/023  
EU/1/16/1132/033  
EU/1/16/1132/034  
EU/1/16/1132/051  
EU/1/16/1132/053  
EU/1/16/1132/054  
EU/1/16/1132/064  
EU/1/16/1132/065  
EU/1/16/1132/085  
EU/1/16/1132/090  
EU/1/16/1132/095  
EU/1/16/1132/117

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### 10.000 IE/ml (100 mg/ml) Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 4.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 40 mg) in 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI- percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner (s.c.) Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen.  
Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels s.c. Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann s.c. in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse (i.v.) Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen s.c. Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer s.c. Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte s.c. Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher i.v. Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### • Stark eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) s.c. einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v. Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer i.v. Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### • Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von TVT und LE, zur Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung

der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als s.c. Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

- Technik der s.c. Injektion:

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. Bitte beachten Sie, dass es in einigen Fällen nicht möglich ist, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Nach der Anwendung darf die Injektionsstelle nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

- i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.

Für eine i.v. Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden.

Enoxaparin-Natrium sollte über einen i.v. Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte i.v. Zugang vor und nach der i.v. Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 5 % jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

- Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine

Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den i.v. Zugang injiziert werden.

- *Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit sind aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnehmen und zu verwerfen. Den gesamten Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze in die im Beutel verbleibenden 20 ml injizieren. Der Beutelinhalt ist vorsichtig zu vermischen. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den i.v. Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den i.v. Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

<b>Gewicht</b> [kg]	<b>Erforderliche Dosis</b> <b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>Zu injizierendes Volumen</b> <b>bei einer Verdünnung auf</b> <b>eine finale Konzentration</b> <b>von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
		<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
	<b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>		
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:*

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

*Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien*

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

*Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion*

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralpunktion bzw. Katheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

## Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

## Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

## Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

#### Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

#### Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

#### Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten i.v./s.c. Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der

Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen ( $< 45$  kg) und männlichen ( $< 57$  kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30$  kg/m $^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

## Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

#### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,

- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen:*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne LE verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) s.c. einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne LE wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) i.v. als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*

- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

*Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

*Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

*Gefäßerkrankungen*

- Selten: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

*Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Selten: cholestatischer Leberschaden\*

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Selten: Alopezie\*
- Selten: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Selten: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

*Untersuchungen*

- Selten: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Selten: Retroperitoneale Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</b>	<b>Häufig<sup>b</sup>: Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Selten: Retroperitoneale Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</b>

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Nicht bekannt: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Häufig: Thrombozytose<sup>b</sup>, Thrombozytopenie</b>  <b>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</b>

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg  $> 400$  G/l

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

## 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## **4.9 Überdosierung**

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach i.v., extrakorporaler oder s.c. Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame i.v. Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff*

- *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer VTE war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo einmal täglich s.c. n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Gesamt-VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
<b>Gesamt-TVT (%)</b>	6 (6,6)*	18 (20,2)
<b>Proximale VTE (%)</b>	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen VTE (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

- *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) s.c.) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden

3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

**Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität**

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium s.c. mit einem Placebo zur TTVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche, s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TTVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TTVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis  
\* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger. Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

***Therapie von TTVT mit oder ohne LE***

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TTVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie (LE) bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium einmal täglich s.c., (2) 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden s.c. oder (3) einen i.v. Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder

Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder LE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich s.c. n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich s.c. n (%)	Heparin an aPTT angepasste i.v. Therapie n (%)
<b>Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)  
 \*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
 - Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
 - Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

#### Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal täglich Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal täglich Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisier te NMHs
		Enoxapar in OD	Enoxapar in BID	Enoxapar in BID to OD	Enoxapar in OD to BID	Enoxapar in mehrmal s gewechsel t	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht- schwerwi e-gende Blutungs- ereignisse		87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)
Gesamt- mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs- ereignisse mit Todesfolg e	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin i.v. in einer aPTT-anangepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der s.c. Injektionsstelle.

### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen i.v. Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c., gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder i.v. unfractioniertes Heparin in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die s.c. Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte s.c. Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde. Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfractioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfractioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfractioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfractioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von

gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter s.c. und nach einmaliger i.v. Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach s.c. Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen s.c. Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein i.v. Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter s.c. Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach s.c. Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach s.c. Injektion

beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

### Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

### Elimination

Enoxaparin-Natrium ist ein Wirkstoff mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen i.v. Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg). Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c. Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung. Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) i.v. appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter s.c. Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach s.c. Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag s.c. über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei s.c. Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in s.c. Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder mit 5 % Glucose in Wasser für Injektionslösung verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,4 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer gelben Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat. Die Spritze kann zusätzlich mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 und 50 Fertigspritzen
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 und 90 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 2, 6, 10, 20 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 6 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

##### **HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE**

###### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

###### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in

die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.

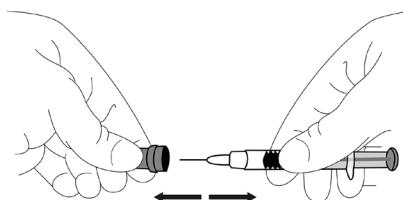
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

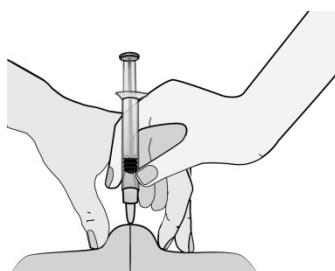


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

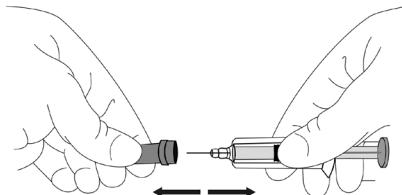
#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion

gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

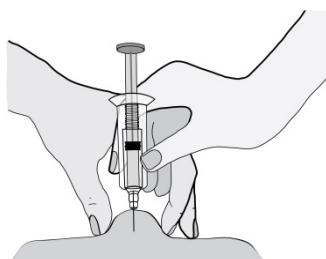


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

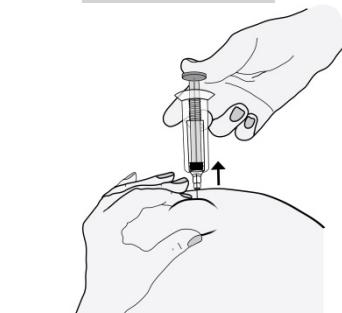
**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

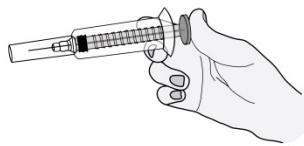
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10** Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.

"CLICK"



- 11** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

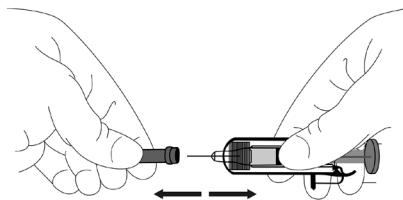
#### ***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

**4)** Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.

**5)** Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

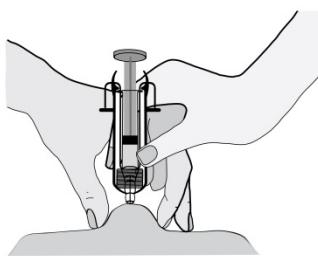


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

**6)** Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

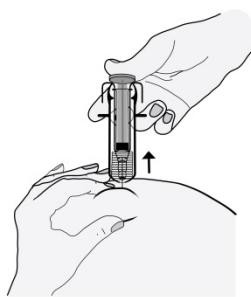
**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

**7)** Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



**8)** Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

**9)** Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

**10)** Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt, bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet



- 11** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit manuellem Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem manuell auslösbarer Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

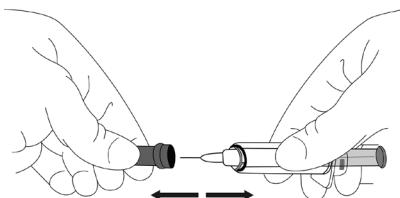
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

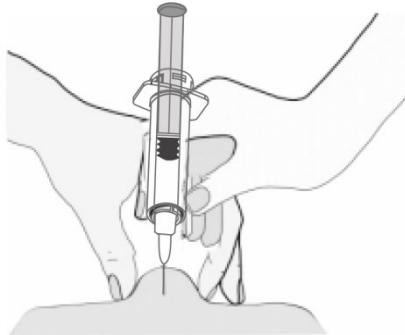


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

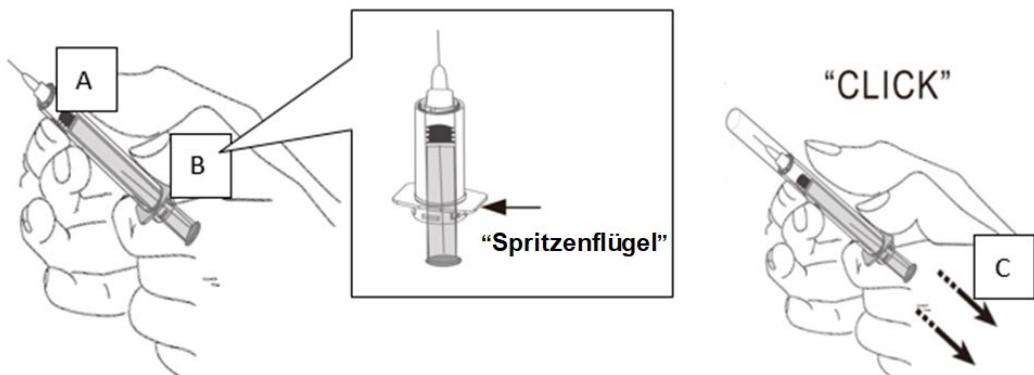


- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest (A). Halten Sie mit der anderen Hand die Spritzenflügel (B), und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klickgeräusch hören (C). Jetzt ist die gebrauchte Nadel vollständig geschützt.



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen.  
Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1132/003  
EU/1/16/1132/004  
EU/1/16/1132/013  
EU/1/16/1132/014  
EU/1/16/1132/024

EU/1/16/1132/025  
EU/1/16/1132/035  
EU/1/16/1132/036  
EU/1/16/1132/043  
EU/1/16/1132/044  
EU/1/16/1132/052  
EU/1/16/1132/055  
EU/1/16/1132/056  
EU/1/16/1132/066  
EU/1/16/1132/067  
EU/1/16/1132/068  
EU/1/16/1132/086  
EU/1/16/1132/091  
EU/1/16/1132/096  
EU/1/16/1132/097  
EU/1/16/1132/098  
EU/1/16/1132/116

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### 10.000 IE/ml (100 mg/ml) Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 6.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 60 mg) in 0,6 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen in extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI- non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner (s.c.) Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen.  
Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels s.c. Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann s.c. in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse (i.v.) Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen s.c. Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer s.c. Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte s.c. Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher i.v. Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

- Stark eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) s.c. einmal täglich
Therapie von TTV und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v. Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer i.v. Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

- Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit

aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als s.c. Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

- Technik der s.c. Injektion:

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. Bitte beachten Sie, dass es in einigen Fällen nicht möglich ist, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

- i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.

Für eine i.v. Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden.

Enoxaparin-Natrium sollte über einen i.v. Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte i.v. Zugang vor und nach der i.v. Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 5 % jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

- Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine

Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den i.v. Zugang injiziert werden.

- *Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit sind aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnehmen und zu verwerfen. Den gesamten Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze in die im Beutel verbleibenden 20 ml injizieren. Der Beutelinhalt ist vorsichtig zu vermischen. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den i.v. Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den i.v. Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[ml]</b>
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10
105	3150	10,5
110	3300	11
115	3450	11,5
120	3600	12
125	3750	12,5

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
	<b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>		
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injection in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:*

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

#### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

#### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

Eine Anti-Xa-Aktivität ist zu den vorgenannten Zeitpunkten noch feststellbar und diese Intervalle garantieren nicht, dass ein rückenmarknahe Hämatom vermieden wird.

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

## Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

## Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

## Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

#### Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

#### Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

#### Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten i.v./s.c. Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der

Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

#### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

#### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

#### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

#### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen ( $< 45$  kg) und männlichen ( $< 57$  kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30$  kg/m $^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

## Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

#### *Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)*

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,

- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen:*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) s.c. einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) i.v. als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*

- Seltener: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

*Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Seltener: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

*Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

*Gefäßerkrankungen*

- Seltener: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führen zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

*Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Seltener: cholestatischer Leberschaden\*

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Seltener: Alopezie\*
- Seltener: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellen). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Seltener: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

*Untersuchungen*

- Seltener: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Selten: Retroperitoneale Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</b>	<b>Häufig<sup>b</sup>: Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Selten: Retroperitoneale Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <b>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</b>

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Nicht bekannt: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Häufig: Thrombozytose<sup>b</sup>, Thrombozytopenie</b>  <b>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</b>

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg  $> 400$  G/l

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

## 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

### **4.9 Überdosierung**

#### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach i.v., extrakorporaler oder s.c. Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

#### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame i.v. Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den

Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führte zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff*

- *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVT war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo einmal täglich s.c. n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Gesamt-VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
<b>Gesamt-TVT (%)</b>	6 (6,6)*	18 (20,2)
<b>Proximale TVT (%)</b>	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

- *Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) s.c.) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. Und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der

Enoxaparin-Natrium-Gruppe;  $p = 0,02$ . Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9],  $p = 0,01$ ). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

**Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität**

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium s.c. mit einem Placebo zur TTVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für  $\leq 3$  Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter  $\geq 75$  Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche, s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TTVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TTVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis			
* p-Wert versus Placebo = 0,0002			

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger.

Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

**Therapie von TTVT mit oder ohne LE**

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TTVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie (LE) bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium einmal täglich s.c., (2) 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden s.c. oder (3) einen i.v. Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich

der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder LE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich s.c. n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich s.c. n (%)	Heparin an aPTT angepasste i.v. Therapie n (%)
<b>Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)  
 \*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
 - Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
 - Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

#### Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal täglich Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal täglich Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamtmortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
----------	-------------------	------------------	---

VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisier te NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapar in mehrmal s gewechsel t	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht- schwerwi e-gende Blutungs- ereignisse	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt- mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs- ereignisse mit Todesfol ge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

#### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin i.v. in einer aPTT-anangepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur

klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der s.c. Injektionsstelle.

#### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen i.v. Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c., gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder i.v. unfraktioniertes Heparin in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die s.c. Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte s.c. Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde. Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

## *Eingeschränkte Leberfunktion*

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter s.c. und nach einmaliger i.v. Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach s.c. Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen s.c. Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein i.v. Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter s.c. Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach s.c. Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

## Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

## Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

## Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen i.v. Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg). Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c. Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung. Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) i.v. appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter s.c. Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei

nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach s.c. Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag s.c. über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei s.c. Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in s.c. Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,6 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer orangen Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat. Die Spritze kann zusätzlich mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10, 12, 20, 24 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 10 Fertigspritzen mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

##### **HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE**

###### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

###### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.

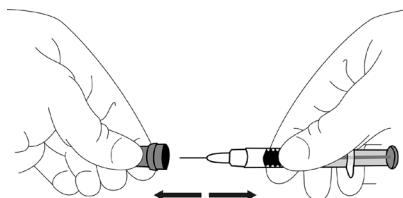
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

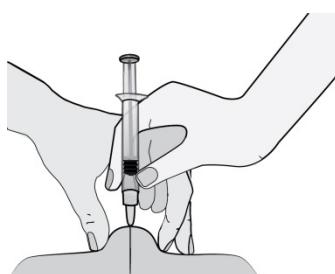


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

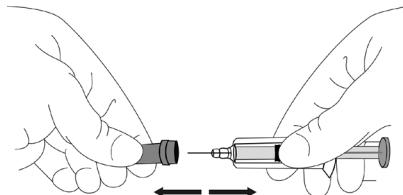
#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion

gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

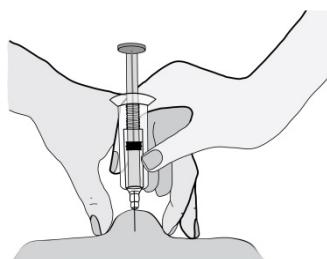


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

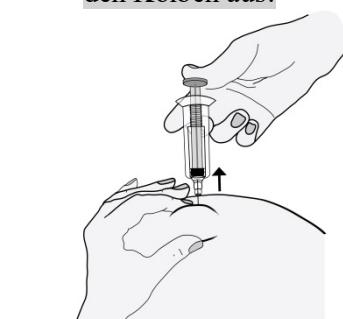
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



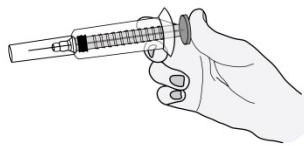
- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10** Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.

"CLICK"



- 10** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

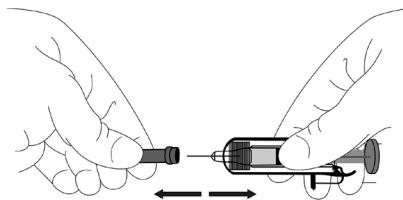
#### ***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

**4)** Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.

**5)** Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

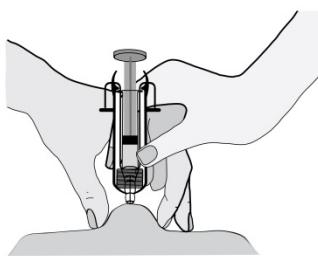


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

**6)** Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

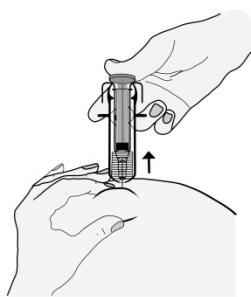
**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

**7)** Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



**8)** Drücken Sie den Spritzenkolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

**9)** Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

**10)** Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt, bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.**

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit manuellem Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem manuell auslösbarer Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

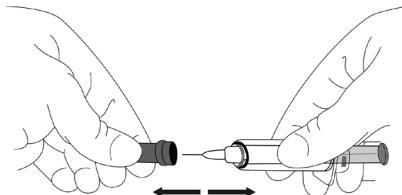
***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion

gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

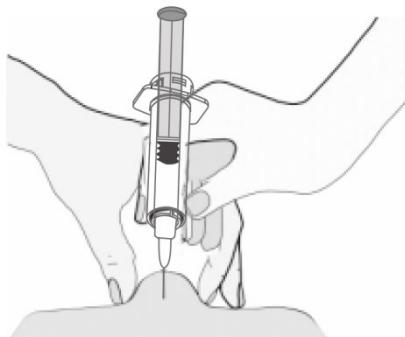


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

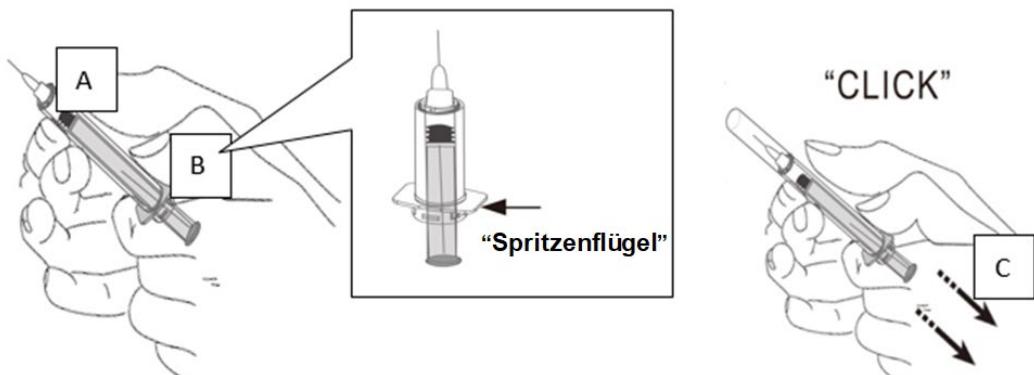


- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest (A). Halten Sie mit der anderen Hand die Spritzenflügel (B), und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klickgeräusch hören (C). Jetzt ist die gebrauchte Nadel vollständig geschützt.



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter . Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen.  
Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/005  
EU/1/16/1132/006  
EU/1/16/1132/015  
EU/1/16/1132/016  
EU/1/16/1132/026  
EU/1/16/1132/027

EU/1/16/1132/028  
EU/1/16/1132/037  
EU/1/16/1132/038  
EU/1/16/1132/045  
EU/1/16/1132/046  
EU/1/16/1132/057  
EU/1/16/1132/058  
EU/1/16/1132/083  
EU/1/16/1132/087  
EU/1/16/1132/092  
EU/1/16/1132/099  
EU/1/16/1132/100  
EU/1/16/1132/101  
EU/1/16/1132/102  
EU/1/16/1132/111  
EU/1/16/1132/118  
EU/1/16/1132/119  
EU/1/16/1132/120

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### 10.000 IE/ml (100 mg/ml) Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 8.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 80 mg) in 0,8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen in extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner (s.c.) Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen.  
Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels s.c. Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann s.c. in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse (i.v.) Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen s.c. Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer s.c. Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte s.c. Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher i.v. Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### - *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) s.c. einmal täglich
Therapie von TTV und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v. Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer i.v. Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### - *Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion*

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit

aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als s.c. Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

- Technik der s.c. Injektion:

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. Bitte beachten Sie, dass es in einigen Fällen nicht möglich ist, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

- i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.

Für eine i.v. Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden.

Enoxaparin-Natrium sollte über einen i.v. Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte i.v. Zugang vor und nach der i.v. Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 5 % jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit isotonischer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

- *Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)*

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine

Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den i.v. Zugang injiziert werden.

- *Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit sind aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnehmen und zu verwerfen. Den gesamten Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze in die im Beutel verbleibenden 20 ml injizieren. Der Beutelinhalt ist vorsichtig zu vermischen. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den i.v. Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den i.v. Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

<b>Gewicht</b> [kg]	<b>Erforderliche Dosis</b> <b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>Zu injizierendes Volumen</b> <b>bei einer Verdünnung auf</b> <b>eine finale Konzentration</b> <b>von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
		<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
	<b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>		
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:*

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

*Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien*

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

*Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion*

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Katheterentfernung auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

Eine Anti-Xa-Aktivität ist zu den vorgenannten Zeitpunkten noch feststellbar und diese Intervalle garantieren nicht, dass ein rückenmarknahe Hämatom vermieden wird.

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

## Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

## Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. Und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

## Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

#### Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

#### Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

#### Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten i.v./s.c. Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der

Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen ( $< 45$  kg) und männlichen ( $< 57$  kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30$  kg/m $^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

## Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

#### *Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)*

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,

- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen:*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) s.c. einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) i.v. als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*

- Seltener: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Seltener: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

#### *Gefäßerkrankungen*

- Seltener: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Seltener: cholestatischer Leberschaden\*

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Seltener: Alopezie\*
- Seltener: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Seltener: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

#### *Untersuchungen*

- Seltener: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

#### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

##### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulantien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder

gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Selten: Retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig<sup>b</sup>: Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Selten: Retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

#### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <b>Häufig: Thrombozytopenie</b>	<b>Nicht bekannt: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Häufig: Thrombozytose<sup>b</sup>, Thrombozytopenie</b>  <b>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</b>

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg > 400 G/l

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach i.v., extrakorporaler oder s.c. Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame i.v. Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

- *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TTV war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo einmal täglich s.c. n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Gesamt-VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TTV (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximale TTV (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TTV (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

- *Verlängerte TTV-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) s.c.) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. Und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

## Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium s.c. mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche, s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TTV, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis

\* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger. Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

## Therapie von TTV mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TTV in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium einmal täglich s.c., (2) 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden s.c. oder (3) einen i.v. Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TTV und/oder PLE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Heparin an aPTT angepasste i.v. Therapie n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)  
 \*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
 - Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
 - Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

#### Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal tägliche Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal tägliche Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapa rin mehrma l s gewechse lt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %- 20,2%)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante , nicht- schwerwi e-gende Blutungs - ereigniss e	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt- mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs - ereigniss e mit Todesfol ge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin i.v. in einer aPTT-anangepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der s.c. Injektionsstelle.

### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen i.v. Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c., gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder i.v. unfractioniertes Heparin in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die s.c. Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei das die verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte s.c. Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde. Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfractioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfractioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ). Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfractioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfractioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter s.c. und nach einmaliger i.v. Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach s.c. Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen s.c. Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein i.v. Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml ( $n = 16$ ) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter s.c. Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach s.c. Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

### Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

### Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen i.v. Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg). Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c. Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung. Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg i.v. appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter s.c. Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach s.c. Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag s.c. über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei s.c. Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in s.c. Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,8 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer roten Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat. Die Spritze kann zusätzlich mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10, 12, 20, 24 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### **HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE**

##### So injizieren Sie sich Inhixa selbst in einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

##### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.

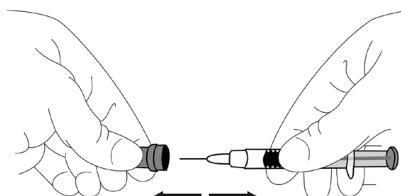
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

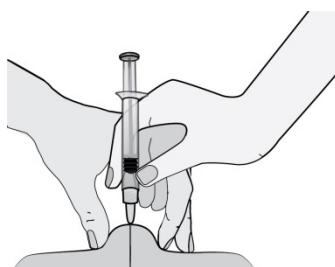


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

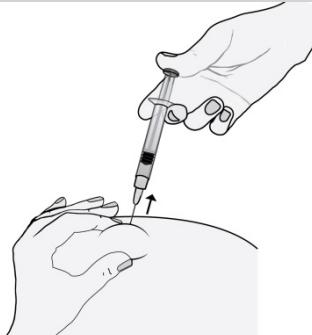
**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

10) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

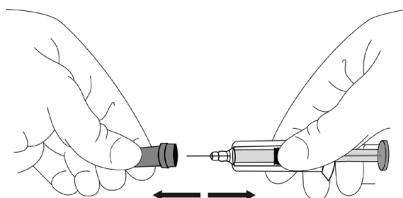
#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens

5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

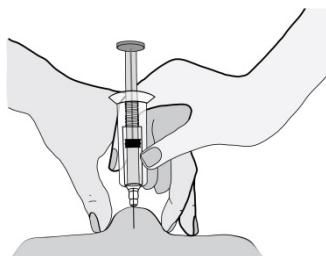


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

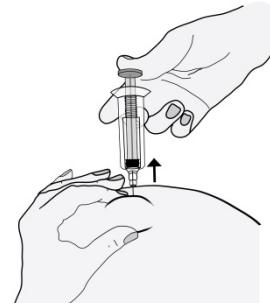
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



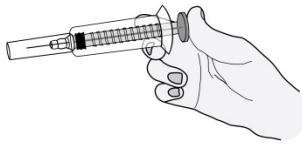
- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.

"CLICK"



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

#### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

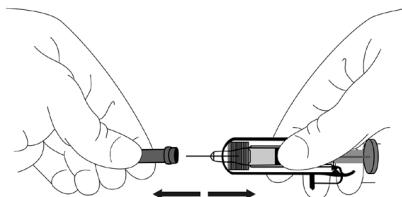
#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion

gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

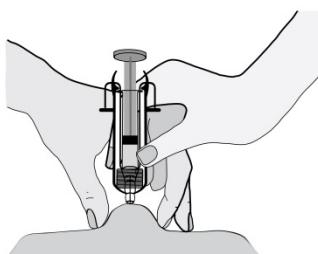


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die **Spritze** in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

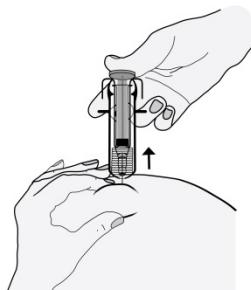
**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 7) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt, bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit manuellem Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem manuell auslösbarer Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### ***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

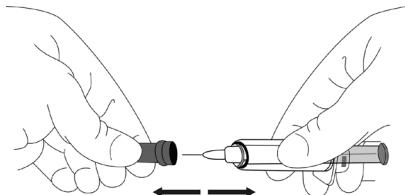
- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle

jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.

5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

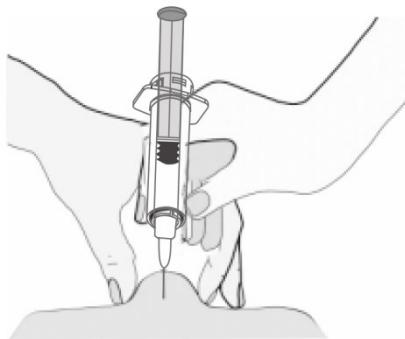


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

Sie müssen **die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten**.

7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



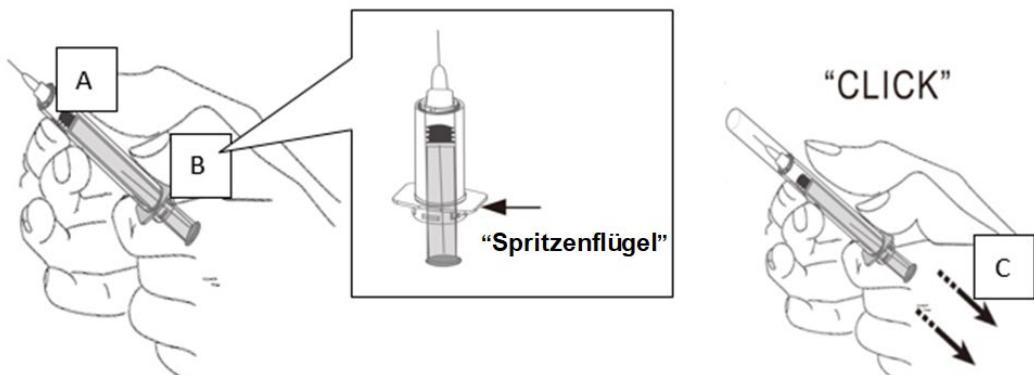
8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest (A). Halten Sie mit der anderen Hand die Spritzenflügel (B), und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klickgeräusch hören (C). Jetzt ist die gebrauchte Nadel vollständig geschützt.



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen.  
Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGNUMMER(N)

EU/1/16/1132/007  
EU/1/16/1132/008  
EU/1/16/1132/017  
EU/1/16/1132/018  
EU/1/16/1132/029  
EU/1/16/1132/030

EU/1/16/1132/039  
EU/1/16/1132/040  
EU/1/16/1132/047  
EU/1/16/1132/048  
EU/1/16/1132/059  
EU/1/16/1132/060  
EU/1/16/1132/084  
EU/1/16/1132/088  
EU/1/16/1132/093  
EU/1/16/1132/103  
EU/1/16/1132/104  
EU/1/16/1132/105  
EU/1/16/1132/106  
EU/1/16/1132/112  
EU/1/16/1132/113  
EU/1/16/1132/121  
EU/1/16/1132/122  
EU/1/16/1132/123

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### 10.000 IE/ml (100 mg/ml) Injektionslösung

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 10.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 100 mg) in 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner (s.c.) Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen.  
Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels s.c. Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann s.c. in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzentherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels s.c. Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse (i.v.) Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen s.c. Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer s.c. Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte s.c. Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher i.v. Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### • Stark eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) s.c. einmal täglich
Therapie von TTV und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v. Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer i.v. Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### • Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit

aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als s.c. Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

- *Technik der s.c. Injektion*

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. Bitte beachten Sie, dass es in einigen Fällen nicht möglich ist, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

- i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt.

Für eine i.v. Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen i.v. Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte i.v. Zugang vor und nach der i.v. Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 5% jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit isotonischer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

- *Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)*

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den i.v. Zugang injiziert werden.

- *Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte s.c. Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit sind aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnehmen und zu verwerfen. Den gesamten Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze in die im Beutel verbleibenden 20 ml injizieren. Der Beutelinhalt ist vorsichtig zu vermischen. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den i.v. Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den i.v. Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11

<b>Gewicht</b>	<b>Erforderliche Dosis</b>	<b>Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml</b>	
	<b>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b>		
<b>[kg]</b>	<b>[IE]</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- *Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:*

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

#### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

- *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

#### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatothen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

○ *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels r des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung

und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

#### Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

#### Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

#### Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

## Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

## Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

## Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem

verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten i.v./s.c. Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnssel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

### Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

#### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,
- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen:*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

## Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTV-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTV mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) s.c. einmal täglich zur TTV-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTV mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) i.v. als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTV und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:  
sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*
- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

### *Gefäßerkrankungen*

- Selten: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen  $> 3$ -Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Selten: cholestatischer Leberschaden\*

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Selten: Alopezie\*
- Selten: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Selten: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

## Untersuchungen

- Selten: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Blutungen

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzen kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Selten: Retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>	<b>Sehr häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig<sup>b</sup>: Blutung</b>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Selten: Retroperitoneale Blutung</i>	<b>Häufig: Blutung<sup>a</sup></b>  <i>Gelegentlich: Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung</i>

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

## *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <i>Häufig: Thrombozytopenie</i>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>b</sup></b>  <i>Häufig: Thrombozytopenie</i>	<b>Nicht bekannt: Thrombozytopenie</b>	<b>Gelegentlich: Thrombozytopenie</b>	<b>Häufig: Thrombozytose<sup>b</sup>, Thrombozytopenie</b>  <i>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</i>

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg  $> 400$  G/l

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

## 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## **4.9 Überdosierung**

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach i.v., extrakorporaler oder s.c. Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame i.v. Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff*

- *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer VTE war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo einmal täglich s.c. n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Gesamt-VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
<b>Gesamt-TVT (%)</b>	6 (6,6)*	18 (20,2)
<b>Proximale TVT (%)</b>	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich s.c. 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVE (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

- *Verlängerte TVE-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) s.c.) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. Und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden

3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium s.c. mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (median Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche, s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis  
\* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger.

Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

Therapie von TTV mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TTV in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie (LE) bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium einmal täglich s.c., (2) 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden s.c. oder (3) einen i.v. Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR

von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVE und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich s.c. n (%)</b>	<b>Heparin an aPTT angepasste i.v. Therapie n (%)</b>
<b>Anzahl der behandelten TVE-Patienten mit oder ohne LE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Gesamt-VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVE (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVE (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVE mit/ohne LE)  
 \*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
 - Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
 - Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

#### Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVE) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal täglich Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal täglich Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht- schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamtmortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapa rin mehrmal s gewechse lt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %- 20,2%)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht- schwerwi e-gende Blutungs- ereignisse	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt- mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs- ereignisse mit Todesfol ge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin i.v. in einer aPTT-anangepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der s.c. Injektionsstelle.

### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen i.v. Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c., gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden oder i.v. unfractioniertes Heparin in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die s.c. Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte s.c. Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem i.v. Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde. Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfractioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfractioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ). Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfractioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfractioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter s.c. und nach einmaliger i.v. Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach s.c. Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen s.c. Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein i.v. Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml ( $n = 16$ ) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter s.c. Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach s.c. Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach s.c. Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

### Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

### Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen i.v. Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg). Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c. Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung. Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter s.c. Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg i.v. appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter s.c. Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach s.c. Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger s.c. Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag s.c. über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei s.c. Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in s.c. Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer schwarzen Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat. Die Spritze kann zusätzlich mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 und 90 Fertigspritzen
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10, 12, 20, 24 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### **HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE**

##### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

##### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung,

nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

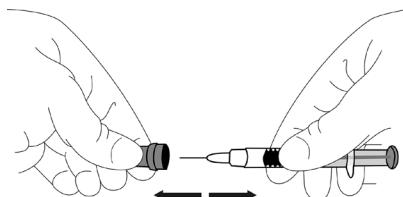
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

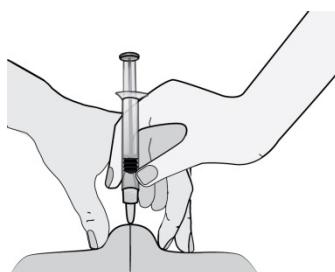


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel

in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.

- 10) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.  
Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

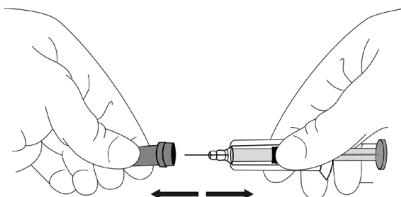
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

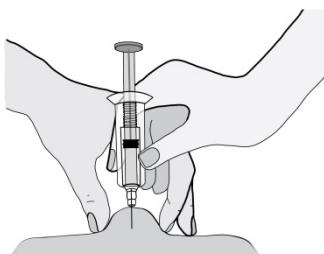


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

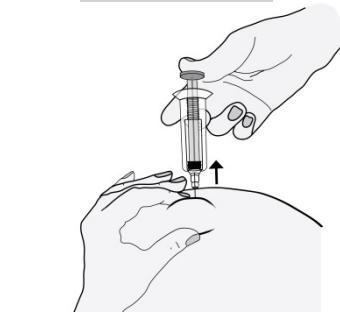
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10** Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.

"CLICK"



- 11** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

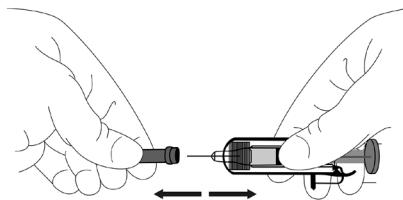
#### ***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

**4)** Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.

**5)** Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

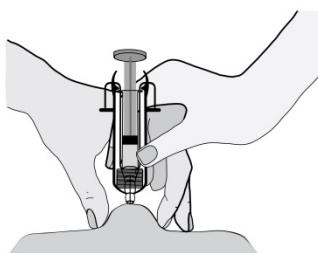


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

**6)** Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

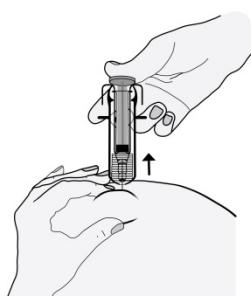
Sie müssen **die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten**.

**7)** Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von  $90^\circ$ ). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



**8)** Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

**9)** Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

**10)** Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt, bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet



- 11** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit manuellem Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem manuell auslösbarer Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

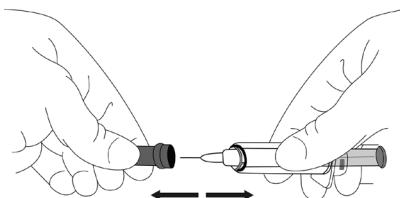
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie den Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

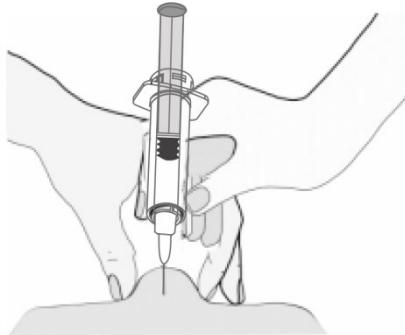


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

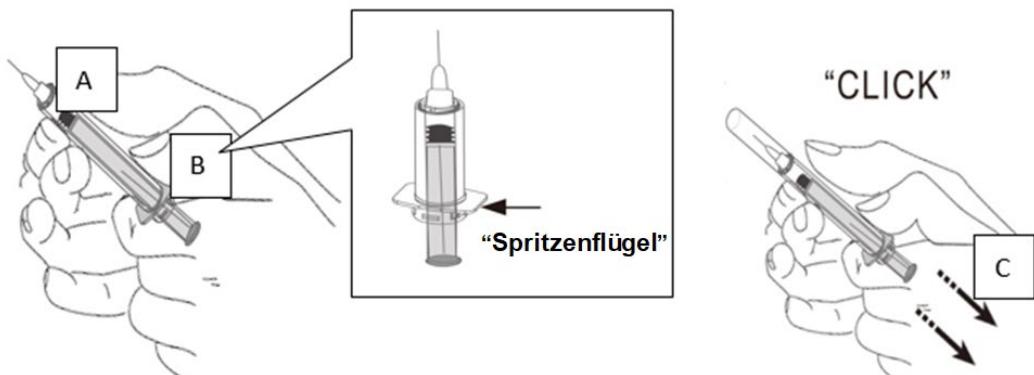


- 8) Drücken Sie den Spritzenkolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest (A). Halten Sie mit der anderen Hand die Spritzenflügel (B), und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klickgeräusch hören (C). Jetzt ist die gebrauchte Nadel vollständig geschützt.



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen.  
Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/009  
EU/1/16/1132/010  
EU/1/16/1132/019  
EU/1/16/1132/020  
EU/1/16/1132/022  
EU/1/16/1132/031

EU/1/16/1132/032  
EU/1/16/1132/041  
EU/1/16/1132/042  
EU/1/16/1132/049  
EU/1/16/1132/050  
EU/1/16/1132/061  
EU/1/16/1132/062  
EU/1/16/1132/063  
EU/1/16/1132/089  
EU/1/16/1132/094  
EU/1/16/1132/107  
EU/1/16/1132/108  
EU/1/16/1132/109  
EU/1/16/1132/110  
EU/1/16/1132/114  
EU/1/16/1132/115  
EU/1/16/1132/124  
EU/1/16/1132/125  
EU/1/16/1132/126

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 12.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 120 mg) in 0,8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion).  
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI – non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels subkutaner Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann subkutan in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (*Vena iliaca*) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10 Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate.

Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzentherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus mit einer zusätzlichen subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte subkutane Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher intravenöser Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) subkutan einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) intravenöser Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer intravenöser Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### *Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion*

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als subkutane Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

Technik der s.c. Injektion:

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. In einigen Fällen ist es nicht möglich, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.

Für eine intravenöse Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 5% jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

### *Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)*

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den intravenösen Zugang injiziert werden.

### *Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit werden aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze entnommen und verworfen. Der gesamte Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze wird in die im Beutel verbleibenden 20 ml injiziert und der Beutelinhalt wird vorsichtig durchmischt. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den intravenösen Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den intravenösen Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

Gewicht [kg]	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg) [IE]	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml [ml]
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10
105	3150	10,5
110	3300	11
115	3450	11,5
120	3600	12
125	3750	12,5

Gewicht	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	[IE]	[mg]	[ml]
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

### Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

#### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

#### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Katheterentfernung auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralpunktion bzw. Katheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

## Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

## Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. Und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

## Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

#### Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

#### Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

#### Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten intravenösen/subkutanen Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach

Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

## Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

#### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,

- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *Weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) subkutan einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) intravenös als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*

- Seltener: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Seltener: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

#### *Gefäßerkrankungen*

- Seltener: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Seltener: cholestatischer Leberschaden\*

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythema
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Seltener: Alopezie\*
- Seltener: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomene gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus);
- Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellen). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Seltener: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

#### *Untersuchungen*

- Seltener: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzen kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	<i>Häufig<sup>b</sup>:</i> Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

#### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Nicht bekannt:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup> , Thrombozytopenie  <i>Sehr selten:</i> Immunoallergische Thrombozytopenie

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg > 400 G/l

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame intravenöse Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

#### *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVT war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo einmal täglich subkutan n (%)
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximale TVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

#### *Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. Und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche subkutane Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis  
\* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger.

Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

### Therapie von TVT mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan, (2) alle 12 Stunden 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan oder (3) einen intravenösen Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich subkutan n (%)	Heparin an aPTT angepasste intravenöse Therapie n (%)
Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Gesamt-VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)  
 \*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
 - Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
 - Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

#### Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal täglich Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal täglich Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapa rin mehrmal s gewechse lt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 %-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht- schwerwi e-gende Blutungs- ereigniss e	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt- mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs- ereigniss e mit Todesfol ge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin intravenös in einer aPTT-angepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der Subkutaninjektionsstelle.

### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen intravenösen Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Heparin intravenös in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die subkutanen Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei das die verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte subkutane Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem intravenösen Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.

Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfractioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfractioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfractioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfractioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter subkutaner und nach einmaliger intravenöser Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen subkutanen Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein intravenöser Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml ( $n = 16$ ) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor Iia ist nach subkutaner Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-Iia-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

### Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

### Elimination

Enoxaparin-Natrium ist ein Wirkstoff mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen intravenösen Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung.

Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) intravenös appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter subkutaner Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach subkutaner Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger subkutaner Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag subkutan über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag subkutan oder intravenös über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *In-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei subkutanen Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in subkutanen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) oder Glucose 5 % Injektionslösung verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,8 ml Lösung in einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer violetten Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 10 und 30 Fertigspritzen
- 10 und 30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.

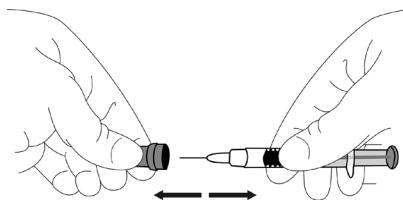
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

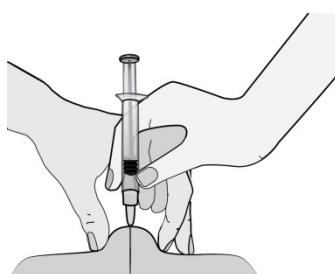


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen.

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

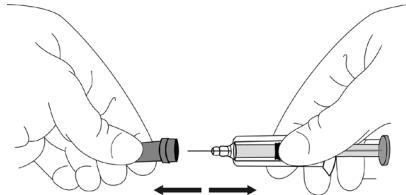
- 1)** Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2)** Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3)** Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle

jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

**4)** Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.

**5)** Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

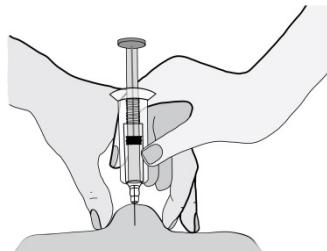


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

**6)** Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

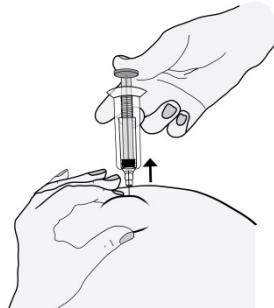
Sie müssen **die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten**.

**7)** Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



**8)** Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

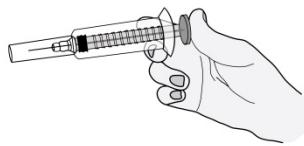
**9)** Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10** Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.

"CLICK"



- 11** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/069  
EU/1/16/1132/073  
EU/1/16/1132/075  
EU/1/16/1132/076  
EU/1/16/1132/077

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 15.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 150 mg) in 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektion)

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie,
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels subkutaner Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann subkutan in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10 Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate.

Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzentherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus mit einer zusätzlichen subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher intravenöser Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Stark eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) subkutan einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) intravenöser Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer intravenöser Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

### Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von TTV und LE, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als subkutane Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Ampullen oder Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

Technik der s.c. Injektion:

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. In einigen Fällen ist es nicht möglich, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit einem automatischen Sicherheitssystem ist folgendes zu beachten: Die Sicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

Im Fall einer Selbstverabreichung sollte der Patient darauf hingewiesen werden, den Anweisungen in der Packung dieses Arzneimittels beiliegenden Gebrauchsinformation zu folgen.

Intravenöse (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.

Für eine intravenöse Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) oder Glucose 5 % jeweils in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine

Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den intravenösen Zugang injiziert werden.

*Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit werden aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnommen und verworfen. Der gesamte Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze wird in die im Beutel verbleibenden 20 ml injiziert und der Beutelinhalt wird vorsichtig durchmischt. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den intravenösen Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den intravenösen Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

Gewicht [kg]	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg) [IE]	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml [ml]
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10
105	3150	10,5
110	3300	11
115	3450	11,5
120	3600	12
125	3750	12,5
130	3900	13
135	4050	13,5
140	4200	14

Gewicht [kg]	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml [ml]
[IE]	[mg]	
145	4350	43,5
150	4500	45
		14,5
		15

### Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

#### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

#### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie/-analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Katheterentfernung auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktions/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

## Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

## Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

## Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

#### Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

#### Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

#### Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten intravenösen/subkutanen Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach

Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

## Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

## Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

#### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,

- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:  
*Weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*

- Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
- Dextran 40,
- systemische Glukokortikoide.

### *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen*

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) subkutan einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) intravenös als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*

- Seltener: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Seltener: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

#### *Gefäßerkrankungen*

- Seltener: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen > 3-Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Seltener: cholestatischer Leberschaden\*

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Seltener: Alopezie\*
- Seltener: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Seltener: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

#### *Untersuchungen*

- Seltener: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzen kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	<i>Häufig<sup>b</sup>:</i> Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

#### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Nicht bekannt:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup> , Thrombozytopenie  <i>Sehr selten:</i> Immunoallergische Thrombozytopenie

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg > 400 G/l

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame intravenöse Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

*In vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

#### *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVT war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo einmal täglich subkutan n (%)
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximale TVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

#### *Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

## Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan mit einem Placebo zur TTVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche subkutane Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis  
\* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger.

Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

### Therapie von TVT mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan, (2) alle 12 Stunden 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan oder (3) einen intravenösen Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich

der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVE und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich subkutan n (%)	Heparin an aPTT angepasste intravenöse Therapie n (%)
Anzahl der behandelten TVE-Patienten mit oder ohne LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Gesamt-VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVE (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVE (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venöse Thromboembolien (TVE mit/ohne LE)			
*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),</li> <li>- Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).</li> </ul>			

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

#### Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVE) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal täglich Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal täglich Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnisse N (%) (95 % KI)	Enoxaparin gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxaparin OD	Enoxaparin BID	Enoxaparin BID to OD	Enoxaparin OD to BID	Enoxaparin mehrma ls gewechs elt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 %-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Blutungs-ereignisse	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt-mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs-ereignisse mit Todesfolge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

#### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfraktioniertes Standardheparin intravenös in einer aPTT-an gepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %). Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der Subkutaninjektionsstelle.

#### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen intravenösen Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfraktioniertes Heparin intravenös in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die subkutanen Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte subkutane Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem intravenösen Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.

Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ). Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts aus Tod, erneutem Myokardinfarkt oder intrakranieller Blutung nach 30 Tagen (als Maß für den klinischen Gesamt vorteil) war in der Enoxaparin-Gruppe

(10,1 %) signifikant ( $p < 0,0001$ ) niedriger als in der Heparin-Gruppe (12,2 %), was eine Reduktion des relativen Risikos um 17 % zugunsten der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium darstellt. Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinale Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin). Der günstige Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt, der während der ersten 30 Tage beobachtet wurde, blieb auch in der 12-monatigen Nachbeobachtungsperiode erhalten.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter subkutaner und nach einmaliger intravenöser Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

#### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen subkutanen Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein intravenöser Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml ( $n = 16$ ) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach subkutaner Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

### Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

### Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen intravenösen Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung.

Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter

subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) intravenös appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

#### *Gewicht*

Nach wiederholter subkutaner Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach subkutaner Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger subkutaner Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag subkutan über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag subkutan oder intravenös über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *In-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei subkutanen Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in subkutanen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

## i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

### Fertigspritze

3 Jahre

Mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder Glucose 5 % in Wasser für Injektionszwecke verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer dunkelblauen Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 10 und 30 Fertigspritzen
- 10 und 30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### **HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE**

#### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.

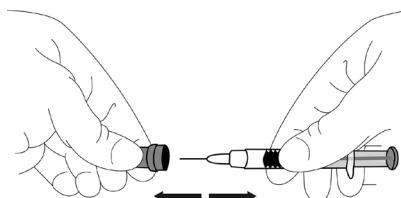
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

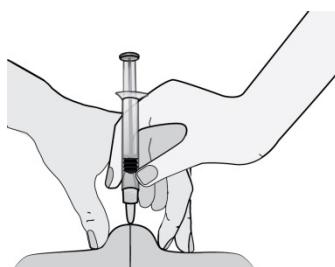


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

10) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen.

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

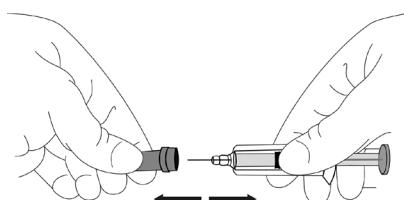
#### ***Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.

- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

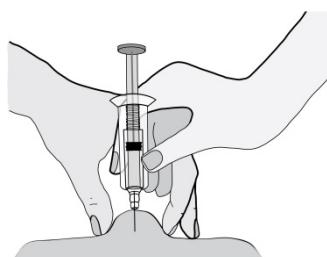


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

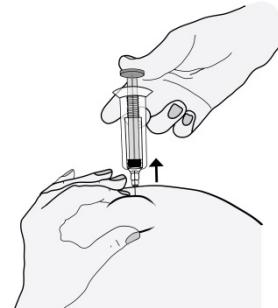
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Finger Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10)** Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.



- 11)** Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/070  
EU/1/16/1132/074  
EU/1/16/1132/078  
EU/1/16/1132/079  
EU/1/16/1132/080

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Enoxaparin-Natrium 30.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 300 mg) in 3,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol (45 mg in 3,0 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE),
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst

medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels subkutaner Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann subkutan in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10 Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer subkutanen Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte subkutane Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten, Absatz „Eingeschränkte Nierenfunktion“, und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher intravenöser Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) subkutan einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) intravenöser Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer intravenöser Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### *Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion*

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

Inhixa Injektionslösung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als subkutane Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

### Technik der s.c. Injektion:

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer subkutaner Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. In einigen Fällen ist es nicht möglich, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.

Für eine intravenöse Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder Glucose 5 % in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

### Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den intravenösen Zugang injiziert werden.

*Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit werden aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnommen und verworfen. Der gesamte Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze wird in die im Beutel verbleibenden 20 ml injiziert und der Beutelinhalt wird vorsichtig durchmischt. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den intravenösen Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den intravenösen Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

Gewicht [kg]	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	[IE]	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5

Gewicht	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	[IE]	[mg]	[ml]
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

#### Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

#### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

##### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

##### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

#### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie/-analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatothen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Katheterentfernung auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Enoxaparin-Zubereitung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol (siehe Abschnitt 6.1) nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der

Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

#### Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

#### Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

#### Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

## Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

## Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

## Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem

verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten intravenösen/subkutanen Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

### Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

#### Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

#### Benzylalkohol

Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3) verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Aufgrund des erhöhten Akkumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen dieses Arzneimittels, das Benzylalkohol enthält, sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Schwangeren sowie bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese

Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

##### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,
- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

##### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen*  
Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Da Benzylalkohol die Plazentaschanke passiert, wird empfohlen, auf Zubereitungen ohne Benzylalkohol auszuweichen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) subkutan einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) intravenös als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*
- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

### *Gefäßerkrankungen*

- Selten: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen  $> 3$ -Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Selten: cholestatischer Leberschaden\*

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Selten: Aloperzie\*
- Selten: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Selten: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

## Untersuchungen

- Selten: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Blutungen

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	<i>Häufig<sup>b</sup>:</i> Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

## Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten	Prophylaxe bei Patienten mit reduzierter Mobilität	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Nicht bekannt:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup> , Thrombozytopenie  <i>Sehr selten:</i> Immunoallergische Thrombozytopenie

						enie
--	--	--	--	--	--	------

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg > 400 G/l

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intravenöser Anwendung von Benzylalkohol wurden bei Neugeborenen schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und Todesfälle beobachtet („Gaspingsyndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Kumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

### **4.9 Überdosierung**

#### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

#### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame intravenöse Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

In einem gereinigten System *in vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

##### *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVT war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo einmal täglich subkutan n (%)
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximale TVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

#### *Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche subkutane Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)

Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis			
* p-Wert versus Placebo = 0,0002			

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger. Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

#### Therapie von TVT mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan, (2) alle 12 Stunden 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan oder (3) einen intravenösen Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich subkutan n (%)	Heparin an aPTT angepasste intravenöse Therapie n (%)
Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Gesamt-VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)  
\*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:  
- Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),  
- Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal tägliche Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal tägliche Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezüglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovariaten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht- schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapa rin mehrmal s gewechse lt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)

		(%)		(%)		20,2%)	
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht-schwerwiegende Blutungs-ereignisse	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt-mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs-ereignisse mit Todesfolge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

#### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin intravenös in einer aPTT-anangepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderen Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der Subkutaninjektionsstelle.

#### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen intravenösen Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Heparin intravenös in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die subkutanen Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf). Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten

unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte subkutane Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem intravenösen Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.

Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinale Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter subkutaner und nach einmaliger intravenöser Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

## Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen subkutanen Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein intravenöser Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach subkutaner Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

## Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

## Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

## Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen intravenösen Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung.

Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

## Merkmale verschiedener Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) intravenös appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter subkutaner Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden ( $BMI 30–48 \text{ kg/m}^2$ ) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach subkutaner Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger subkutaner Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag subkutan über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag subkutan oder intravenös über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei subkutanen Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in subkutanen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

#### s.c. Injektion

Darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen nicht länger als 28 Tage bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ansonsten unterliegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders.

#### Mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder Glucose 5 % Injektionslösung verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden, sofern eine mikrobielle Kontamination nicht durch die Vorgehensweise bei der Verdünnung ausgeschlossen wurde. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

3 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und weißer Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Packungen zu je 1 Durchstechflasche mit 3 ml Inhalt.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder Glucose 5 % in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/071

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Enoxaparin-Natrium 50.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 500 mg) in 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol (75 mg in 5,0 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE),
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI - percutaneous myocardial infarction) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels subkutaner Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

### Therapie von TVT und LE

Enoxaparin-Natrium kann subkutan in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (*Vena iliaca*) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzientherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer subkutanen Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte subkutane Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kind und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten, Absatz „Eingeschränkte Nierenfunktion“, und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher intravenöser Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) subkutan einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) intravenöser Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer intravenöser Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### *Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion*

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

Inhixa Injektionslösung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als subkutane Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens zu gewährleisten.

## Technik der s.c. Injektion

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. In einigen Fällen ist es nicht möglich, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

## i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.

Für eine intravenöse Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder Glucose 5% in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Zugang von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

### *Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)*

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den intravenösen Zugang injiziert werden.

*Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, den Wirkstoff auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit werden aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnommen und verworfen. Der gesamte Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze wird in die im Beutel verbleibenden 20 ml injiziert und der Beutelinhalt wird vorsichtig durchmischt. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den intravenösen Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den intravenösen Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

Gewicht [kg]	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13

Gewicht	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	[IE]	[mg]	[ml]
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

#### Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

#### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzen

##### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

##### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

#### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), Benzylalkohol, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Enoxaparin-Zubereitung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol (siehe Abschnitt 6.1) nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der

Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

#### Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

#### Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

#### Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

## Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

## Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

## Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem

verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten intravenösen/subkutanen Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzklappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzklappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzklappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

#### *Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen*

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzklappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzklappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzklappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

#### Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

#### Benzylalkohol

Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3) verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Aufgrund des erhöhten Akkumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen dieses Arzneimittels, das Benzylalkohol enthält, sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Schwangeren sowie bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese

Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

##### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,
- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

##### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen*  
Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Da Benzylalkohol die Plazentaschanke passiert, wird empfohlen, auf Zubereitungen ohne Benzylalkohol auszuweichen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) subkutan einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) intravenös als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*
- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

### *Gefäßerkrankungen*

- Selten: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen  $> 3$ -Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Selten: cholestatischer Leberschaden\*

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Selten: Aloperzie\*
- Selten: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Selten: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

### *Untersuchungen*

- Selten: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzen kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten mit reduzierter Mobilität	Prophylaxe bei Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Behandlung von Patienten mit TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	<i>Häufig<sup>b</sup>:</i> Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämato, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten mit reduzierter Mobilität	Prophylaxe bei Patienten mit TTV mit oder ohne LE	Behandlung von Patienten mit TTV und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
--------------------	--	---	---	---	---

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>β</sup></i> <i>Häufig: Thrombozytopenie</i>	<i>Gelegentlich: Thrombozytopenie</i>	<i>Sehr häufig: Thrombozytose<sup>β</sup></i> <i>Häufig: Thrombozytopenie</i>	<i>Nicht bekannt: Thrombozytopenie</i>	<i>Gelegentlich: Thrombozytopenie</i>	<i>Häufig: Thrombozytose<sup>β</sup>, Thrombozytopenie</i> <i>Sehr selten: Immuno-allergische Thrombozytopenie</i>
---	--	---------------------------------------	--	--	---------------------------------------	---

<sup>β</sup> Thrombozytenanstieg > 400 G/l

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intravenöser Anwendung von Benzylalkohol wurden bei Neugeborenen schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und Todesfälle beobachtet („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Kumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

## 4.9 Überdosierung

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame intravenöse Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

In einem gereinigten System *in vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

###### *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer VTE war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo einmal täglich subkutan n (%)
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)

Proximale TVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)
*p-Wert versus Placebo = 0,008		
#p-Wert versus Placebo = 0,537		

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

#### *Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche subkutane Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis  
 \* p-Wert versus Placebo = 0,0002

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger. Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

#### Therapie von TVT mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan, (2) alle 12 Stunden 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan oder (3) einen intravenösen Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich subkutan n (%)	Heparin an aPTT angepasste intravenöse Therapie n (%)
Anzahl der behandelten TVT-Patienten mit oder ohne LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Gesamt-VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)

• Proximale TVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/ohne LE)			
*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),</li> <li>- Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).</li> </ul>			

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal tägliche Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal tägliche Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezuglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamtmortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht-schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamtmortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis se N (%) (95 % KI)	Enoxapar in gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapa rin mehrmal s gewechse lt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %- 20,2%)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante , nicht- schwerwi e-gende Blutungs - ereigniss e	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt- mortalitä t	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs - ereigniss e mit Todesfol ge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

#### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin intravenös in einer aPTT-angepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderten Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit

einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der Subkutaninjektionsstelle.

### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen intravenösen Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Heparin intravenös in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die subkutanen Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf).

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte subkutane Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem intravenösen Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.

Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfractioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfractioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfractioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfractioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

## Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter subkutaner und nach einmaliger intravenöser Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen subkutanen Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein intravenöser Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach subkutaner Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

## Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

## Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

## Elimination

Enoxaparin-Natrium ist eine Substanz mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen intravenösen Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung.

Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

## Merkmale verschiedener Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) intravenös appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter subkutaner Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m<sup>2</sup>) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach subkutaner Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger subkutaner Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag subkutan über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag subkutan oder intravenös über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei subkutanen Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in subkutanen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

#### s.c. Injektion

Darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### Intravenöse (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen nicht länger als 28 Tage bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ansonsten unterliegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders.

Mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder Glucose 5 % Injektionslösung verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden, sofern eine mikrobielle Kontamination nicht durch die Vorgehensweise bei der Verdünnung ausgeschlossen wurde. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

5 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und grauer Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Packungen zu je 5 Durchstechflaschen mit 5 ml Inhalt.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/072

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Enoxaparin-Natrium 100.000 IE Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 1000 mg) in 10,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.

Enoxaparin-Natrium ist eine biologische Substanz, hergestellt mithilfe einer alkalischen Depolymerisation von Heparin-Benzylester aus der Darmschleimhaut vom Schwein.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol (150 mg in 10,0 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Inhixa wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere bei Patienten, die sich einer orthopädischen, allgemeinchirurgischen oder Tumoroperation unterziehen,
- Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei Patienten mit einer akuten Erkrankung (wie z.B. akutes Herzversagen, Ateminsuffizienz, schwerer Infektionen sowie rheumatischer Erkrankungen) und eingeschränkter Mobilität mit erhöhtem Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE),
- Therapie tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) unter Ausschluss einer Lungenembolie, die voraussichtlich einer Thrombolysetherapie oder Operation bedarf,
- Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung.
- Vorbeugung von Blutgerinnen im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse,
- Akutes Koronarsyndrom:
  - Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction) in Kombination mit oraler Gabe von Acetylsalicylsäure,
  - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction) einschließlich bei Patienten, die medikamentös oder zunächst medikamentös mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) versorgt werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko

Durch ein validiertes Risikostratifizierungsmodell kann ein individuelles Thromboembolierisiko abgeschätzt werden.

- Bei Patienten mit mäßigem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion. Eine präoperative Gabe der ersten Injektion (zwei Stunden vor der Operation) von 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium hat sich als wirksam und sicher bei Operationen mit mäßigem Risiko erwiesen. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mäßigem Risiko sollte für einen Mindestzeitraum von 7 bis 10 Tagen beibehalten werden, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität). Die Prophylaxe sollte so lange fortgesetzt werden, bis der Patient keine signifikant eingeschränkte Mobilität mehr aufweist.
- Bei Patienten mit hohem Risiko für Thromboembolien beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion, unter Bevorzugung eines Therapiebeginns 12 Stunden vor der Operation. Wenn der Beginn der präoperativen Prophylaxe mit Enoxaparin-Natrium früher als 12 Stunden vor der Operation erforderlich ist (z. B. ein Patient mit hohem Risiko, der auf einen aufgeschobenen orthopädischen Eingriff wartet), sollte die letzte Injektion nicht später als 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und erst 12 Stunden nach der Operation wieder aufgenommen werden.
  - Bei Patienten, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 5 Wochen empfohlen.
  - Bei Patienten mit einem hohen venösen Thromboembolierisiko, die sich einer Tumoroperation im abdominalen oder zum Becken gehörenden Bereich unterziehen, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe von bis zu 4 Wochen empfohlen.

#### Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten (mit reduzierter Mobilität)

Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 IE (40 mg) mittels subkutaner Injektion.

Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

#### Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien

Enoxaparin-Natrium kann subkutan in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (*Vena iliaca*) Thrombose angewendet werden.

Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben. Gegebenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien“ am Ende von Abschnitt 4.2).

Ärzte müssen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung bei einer Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten sorgfältig abwägen.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 100 IE/kg (1 mg/kg) mittels s.c.-Injektion für 5 bis 10

Tage, gefolgt von einer s.c.-Injektion von einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) für bis zu 6 Monate. Der Nutzen einer kontinuierlichen Antikoagulanzentherapie sollte nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten neu evaluiert werden.

#### *Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse*

Die empfohlene Dosis beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.

Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 IE/kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 IE/kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

Bei der Dialyse sollte Enoxaparin-Natrium zu Beginn der Sitzung über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs zugeführt werden. Die Wirkung dieser Dosis ist für gewöhnlich für eine vierstündige Sitzung ausreichend; sollten sich jedoch Fibrinablagerungen bilden, wie z. B. bei einer länger als gewöhnlich dauernden Sitzung, kann eine weitere Dosis von 50 bis 100 IE/kg (0,5 bis 1 mg/kg) gegeben werden.

Es liegen keine Daten für Patienten, die Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe oder Behandlung anwenden und zusätzlich zur Hämodialysesitzung erhalten, vor.

#### *Akutes Koronarsyndrom: Therapie der instabilen Angina pectoris, des NSTEMI und des akuten STEMI*

- Die empfohlene Dosis zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris und eines NSTEMI beträgt 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium mittels subkutaner Injektion alle 12 Stunden in Kombination mit einer antithrombozytären Therapie. Die Behandlung sollte mindestens 2 Tage erfolgen und bis zur klinischen Stabilisierung fortgesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 2 bis 8 Tage.  
Acetylsalicylsäure wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, in einer Aufsättigungsdosis von initial 150 bis 300 mg oral (Patienten, die vorher nicht Acetylsalicylsäure eingenommen haben) und in einer Erhaltungsdosis von 75 bis 325 mg täglich über einen längeren Zeitraum für alle Patienten empfohlen, unabhängig von der Behandlungsstrategie.
- Die empfohlene Dosis zur Behandlung eines akuten STEMI ist eine intravenöse Einzelinjektion von 3.000 IE (30 mg) als Bolus und einer zusätzlichen subkutanen Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zu Beginn, gefolgt von einer subkutanen Gabe 100 IE/kg (1 mg/kg) alle 12 Stunden (jeweils maximal 10.000 IE (100 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen). Eine angemessene antithrombozytäre Therapie, wie mit Acetylsalicylsäure (75 mg bis 325 mg einmal täglich oral), sollte gleichzeitig erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium über 8 Tage oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus fortzuführen, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt. Bei Gabe zusammen mit einem Thrombolytikum (fibrinspezifisch oder nicht fibrinspezifisch) sollte Enoxaparin-Natrium zwischen 15 Minuten vor und 30 Minuten nach Beginn der fibrinolytischen Therapie gegeben werden.
  - Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten  $\geq 75$  Jahren siehe unter „Ältere Patienten“.
  - Für Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) gilt: Wenn die letzte subkutane Gabe von Enoxaparin-Natrium weniger als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, ist keine weitere Dosis erforderlich. Wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation gegeben wurde, sollte ein intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium verabreicht werden.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Kind und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten, Absatz „Eingeschränkte Nierenfunktion“, und Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahren darf kein anfänglicher intravenöser Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 IE (75 mg) für die ersten beiden subkutanen Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Behandlung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

#### *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*

Aufgrund fehlender Daten wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.

Dosierungstabelle für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen	2.000 IE (20 mg) subkutan einmal täglich
Therapie von TVT und LE	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 x 3.000 IE (30 mg) intravenöser Bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer intravenöser Bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan und dann 100 IE/kg (1 mg/kg) Körpergewicht subkutan alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

#### *Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion*

Auch wenn bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen wird, wird zu einer sorgfältigen klinischen Überwachung geraten.

Inhixa Injektionslösung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Art der Anwendung

Inhixa ist nicht für die intramuskuläre Anwendung vorgesehen und darf nicht über diesen Weg appliziert werden.

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Langzeitbehandlung einer TTV und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als subkutane Injektion verabreicht werden.

- Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.
- Zur Prävention eines Blutgerinnsels im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs injiziert.

Die Verwendung einer Tuberkulinspritze oder Ähnlichem wird beim Gebrauch von Mehrfachdosis-Durchstechflaschen empfohlen, um eine Entnahme des korrekten Volumens des Arzneimittels zu gewährleisten.

## Technik der s.c. Injektion

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer s.c. Injektion verabreicht.

Bei Anwendung der Fertigspritze darf die Luftblase vor der Injektion nicht aus der Spritze entfernt werden, um einen Verlust an Arzneimittel zu vermeiden. Wenn die zu injizierende Dosis des Arzneimittels an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden muss, ist eine graduierte Fertigspritze zu verwenden, um das benötigte Volumen nach Verwerfen des Überschusses vor der Injektion zu erhalten. In einigen Fällen ist es nicht möglich, eine exakte Dosierung aufgrund der vorgegebenen Graduierung der Spritze zu erreichen. In diesen Fällen soll das Volumen auf die nächstliegende Graduierung aufgerundet werden.

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren.

Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die behutsam zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

## i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen intravenösen Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine subkutane Injektion folgt.

Für eine intravenöse Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen intravenösen Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte intravenöse Zugang vor und nach der intravenösen Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gespült werden, um den Port von Arzneimitteln zu reinigen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden.

## Initialer Bolus 3.000 IE (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 IE (30 mg) muss das überschüssige Volumen verworfen werden, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 IE (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 IE (30 mg) kann danach direkt in den intravenösen Zugang injiziert werden.

*Zusätzlicher Bolus bei PCI, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation verabreicht wurde*

Bei Patienten, die mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden, ist ein zusätzlicher intravenöser Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) zu verabreichen, wenn die letzte subkutane Gabe mehr als 8 Stunden vor der Ballondilatation erfolgt ist.

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, das Arzneimittel auf 300 IE/ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 IE/ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:

30 ml Flüssigkeit werden aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu entnommen und verworfen. Der gesamte Inhalt der 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze wird in die im Beutel verbleibenden 20 ml injiziert und der Beutelinhalt wird vorsichtig durchmischt. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den intravenösen Zugang zu entnehmen.

Nach erfolgter Verdünnung kann das zu injizierende Volumen anhand folgender Formel [Volumen der verdünnten Lösung (ml) = Patientengewicht (kg) x 0,1] oder unter Nutzung der untenstehenden Tabelle berechnet werden. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung unmittelbar vor der Anwendung herzustellen.

In den intravenösen Zugang zu injizierendes Volumen nach erfolgter Verdünnung auf eine Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml

Gewicht [kg]	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13

Gewicht	Erforderliche Dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine finale Konzentration von 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	[IE]	[mg]	[ml]
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

#### Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:

Zur Vorbeugung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse wird Enoxaparin-Natrium über den arteriellen Schenkel eines Dialysekreislaufs appliziert.

#### Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzen

##### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und Vitamin-K-Antagonisten (VKA)*

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.

Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis der INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.

Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn der INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

##### *Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)*

Bei Patienten, die mit Enoxaparin-Natrium eingestellt sind, wird Enoxaparin-Natrium abgesetzt und das DOAK seiner Produktinformation entsprechend 0 bis 2 Stunden vor der nächsten theoretischen Enoxaparin-Natrium-Gabe eingenommen.

Bei Patienten, die derzeit ein DOAK erhalten, sollte die erste Dosis Enoxaparin-Natrium zum Zeitpunkt der nächsten theoretischen DOAK-Gabe erfolgen.

#### Anwendung bei Spinal-/Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion

Sollte der Arzt im Rahmen einer Peridural- oder Spinalanästhesie-/analgesie oder Lumbalpunktion eine Antikoagulation verabreichen, empfiehlt sich aufgrund des Risikos von Spinalhämatomen eine sorgfältige neurologische Überwachung (siehe Abschnitt 4.4).

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.

Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktions-/Kathetersetzen oder -Entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Die Initiation von Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit neuroaxialer Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder Entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.

Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen oder Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

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

Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralkatheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Enoxaparin-Natrium, Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH), Benzylalkohol, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Vorgeschichte einer allergisch bedingten heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), die entweder innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder beim Nachweis zirkulierender Antikörper (siehe auch Abschnitt 4.4),
- akuter, klinisch relevanter Blutung und Zuständen mit hohem Blutungsrisiko, einschließlich kürzlich aufgetretenem hämorrhagischen Schlaganfall, Magen- oder Darmulzera, maligner Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich zurückliegenden Operationen am Gehirn, der Wirbelsäule oder dem Auge, bekannten oder vermuteten Ösophagusvarizen, arteriovenösen Missbildungen, Vaskuläraneurysmen oder schweren intraspinalen oder intrazerebralen vaskulären Anomalien,
- Peridural-/Spinalanästhesien oder lokal-regionalen Anästhesien, wenn Enoxaparin-Natrium in den letzten 24 Stunden in therapeutischen Dosen angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Enoxaparin-Zubereitung in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol (siehe Abschnitt 6.1) nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Allgemeiner Hinweis

Enoxaparin-Natrium kann nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit anderen NMH verwendet werden. Diese Arzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Herstellungsprozesses, des Molekulargewichts, der spezifischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität, der Einheiten, der Dosierung und der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Dies führt zu Unterschieden in ihrer Pharmakokinetik und damit verbundenen biologischen Aktivität (z. B. anti-Thrombin-Aktivität, Interaktionen der

Blutplättchen). Besondere Aufmerksamkeit und die Einhaltung der für jedes Arzneimittel spezifischen Gebrauchsanweisungen sind daher erforderlich.

#### Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage)

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.

Bei Patienten, die eine durch die Anwendung von Heparin verursachte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung, und nachdem eine heparinunabhängige alternative Therapie (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) in Betracht gezogen wurde, getroffen werden.

#### Überwachung der Thrombozytenzahl

Bei Tumorpatienten mit einer Thrombozytenzahl unter 80 G/l kann eine Antikoagulationsbehandlung nur anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erwogen werden und eine sorgfältige Überwachung wird empfohlen.

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.

Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.

Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.

Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktische Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

Wird eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl (30 bis 50 % des Ausgangswerts) festgestellt, muss die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sofort abgesetzt und der Patient auf eine heparinunabhängige alternative Antikoagulationstherapie umgestellt werden.

#### Blutungen

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

- Störungen der Hämostase,
- peptische Ulzera in der Vorgeschichte,
- kürzlich aufgetretener ischämischer Schlaganfall,
- schwere arterielle Hypertonie,
- kürzlich aufgetretene diabetische Retinopathie,
- neurochirurgische oder ophthalmologische Eingriffe,
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.5).

## Laboruntersuchungen

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.

Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

## Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion

Peridural-/Spinalanästhesien oder Lumbalpunktionen dürfen innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden Fälle von Spinalhämatomen im Rahmen einer gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, die eine Peridural-/Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion erhielten, berichtet mit der Folge einer langfristigen oder dauerhaften Paralyse. Solche Komplikationen sind bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in Dosen von 4.000 IE (40 mg) pro Tag oder weniger selten. Das Risiko für ein solches Ereignis ist erhöht, wenn nach einem operativen Eingriff ein epiduraler Dauerkatheter gesetzt oder gleichzeitig andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Hämostase wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angewendet werden, bei traumatischen oder wiederholten periduralen oder spinalen Punktionen sowie bei Patienten mit Wirbelsäulendeformation oder Operationen an der Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Zur Verminderung eines potentiellen Blutungsrisikos bei der gleichzeitigen Anwendung von Enoxaparin-Natrium und einer periduralen/spinalen Anästhesie oder Analgesie oder Lumbalpunktion ist das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.2). Das Setzen oder Entfernen eines periduralen Katheters oder der Punktionsnadel bei einer Lumbalpunktion wird am besten zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die antithrombotische Wirkung von Enoxaparin-Natrium niedrig ist, jedoch ist das genaue Zeitintervall bis zum Erreichen einer ausreichend niedrigen antikoagulatorischen Wirkung bei den einzelnen Patienten nicht bekannt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min sind zusätzliche Überlegungen notwendig, da die Elimination von Enoxaparin-Natrium verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden, um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

## Hautnekrosen und kutane Vaskulitis

Hautnekrosen und kutane Vaskulitis wurden im Zusammenhang mit NMH berichtet und sollten zum unverzüglichen Absetzen der Behandlung führen.

## Perkutane Koronarintervention

Zur Minimierung des Blutungsrisikos nach der vaskulären Anwendung von Instrumenten im Rahmen der Behandlung einer instabilen Angina pectoris, eines NSTEMI und eines akuten STEMI sind die empfohlenen Intervalle zwischen den Enoxaparin-Natrium-Dosen genau einzuhalten. Es ist wichtig, nach der PCI eine Hämostase an der Punktionsstelle zu erreichen. Wenn ein Gefäßverschlussystem

verwendet wird, kann die Gefäßschleuse sofort entfernt werden. Wird eine manuelle Kompressionsmethode angewendet, sollte die Gefäßschleuse 6 Stunden nach der letzten intravenösen/subkutanen Injektion von Enoxaparin-Natrium entfernt werden. Bei Fortsetzung der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium sollte die nächste geplante Dosis frühestens 6 bis 8 Stunden nach Entfernen der Gefäßschleuse verabreicht werden. Die Stelle des Eingriffs soll danach auf Anzeichen einer Blutung oder eines Hämatoms beobachtet werden.

### Akute infektiöse Endokarditis

Die Anwendung von Heparin wird bei Patienten mit akuter infektiöser Endokarditis aufgrund des Risikos einer Hirnblutung üblicherweise nicht empfohlen. Sollte eine Anwendung trotzdem als absolut notwendig erachtet werden, darf eine Entscheidung erst nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden.

### Mechanische künstliche Herzkappen

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzkappen vor. Einzelfälle von Thrombosen an der künstlichen Herzkappe wurden bei Patienten mit mechanischen künstlichen Herzkappen, die mit Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe behandelt wurden, berichtet. Störfaktoren, darunter Grunderkrankungen und unzureichende klinische Daten, begrenzen die Bewertung dieser Fälle. Einige dieser Fälle waren schwangere Frauen, bei denen die Thrombose zum mütterlichen und fetalen Tod führte.

#### *Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzkappen*

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzkappen wurde nicht ausreichend untersucht. In einer klinischen Studie mit Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzkappen und unter Behandlung mit Enoxaparin-Natrium (100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich) zur Reduktion des Thromboembolierisikos entwickelten 2 von 8 Frauen ein Blutgerinnsel, welches die Herzkappe blockierte und schließlich zum Tod der Mutter sowie des Feten führte. Weiterhin wurde nach der Markteinführung vereinzelt über Herzkappenthrombosen bei Schwangeren mit mechanischen künstlichen Herzkappen während der Anwendung von Enoxaparin-Natrium als Thromboseprophylaxe berichtet. Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzkappen haben möglicherweise ein höheres Risiko für Thromboembolien.

### Ältere Patienten

Im prophylaktischen Dosisbereich wird bei älteren Patienten keine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Bei älteren Patienten (insbesondere Patienten ab 80 Jahren) kann im therapeutischen Dosisbereich das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht sein. Es wird eine sorgfältige klinische Überwachung und eine Dosisreduktion für Patienten ab 75 Jahren, die wegen eines STEMI behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Enoxaparin-Natrium sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wegen eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung, die auf der Überwachung der Anti-Xa-Werte beruht, ist bei Patienten mit Leberzirrhose unzuverlässig und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit geringem Körpergewicht

Ein Anstieg der Konzentration von Enoxaparin-Natrium wurde nach der Anwendung prophylaktischer (nicht an das Gewicht adjustierter) Dosen bei weiblichen (< 45 kg) und männlichen (< 57 kg) Patienten mit geringem Körpergewicht beobachtet, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. Deshalb wird eine sorgfältige klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Adipöse Patienten

Adipöse Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie. Die Sicherheit und Wirksamkeit prophylaktischer Dosen bei adipösen Patienten ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ist nicht vollständig bestimmt worden und es besteht kein Konsens hinsichtlich einer Dosisanpassung. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie überwacht werden.

#### Hyperkaliämie

Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebenniere unterdrücken und so zu einer Hyperkaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose oder solchen unter Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Kaliumspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kaliumspiegel im Plasma sollten regelmäßig überprüft werden, besonders bei gefährdeten Patienten.

#### Benzylalkohol

Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. Die intravenöse Anwendung von Benzylalkohol war mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Todesfällen bei Neugeborenen („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3) verbunden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Aufgrund des erhöhten Akkumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen dieses Arzneimittels, das Benzylalkohol enthält, sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Schwangeren sowie bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde mit nicht bekannter Häufigkeit im Zusammenhang mit der Behandlung mit Enoxaparin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese

Reaktionen hindeuten, sollte Enoxaparin sofort abgesetzt und falls erforderlich eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

##### Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase (siehe Abschnitt 4.4)

Es wird empfohlen, einige Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen, vor der Therapie mit Enoxaparin-Natrium abzusetzen, sofern ihre Anwendung nicht zwingend erforderlich ist. Wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, sollte die Anwendung von Enoxaparin-Natrium gegebenenfalls unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung erfolgen. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,
- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

##### Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Folgende Arzneimittel können mit Vorsicht gleichzeitig mit Enoxaparin-Natrium angewendet werden:

- *weitere Arzneimittel mit Wirkung auf die Hämostase, beispielsweise:*
  - Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure in einer aggregationshemmenden Dosis (kardioprotektiv), Clopidogrel, Ticlopidin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten indiziert beim akuten Koronarsyndrom wegen des Blutungsrisikos,
  - Dextran 40,
  - systemische Glukokortikoide.
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen*  
Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen, und Enoxaparin-Natrium können unter sorgfältiger klinischer und labordiagnostischer Überwachung gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben gezeigt, dass Enoxaparin nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.

Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.

Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Da Benzylalkohol die Plazentaschanke passiert, wird empfohlen, auf Zubereitungen ohne Benzylalkohol auszuweichen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enoxaparin-Natrium unverändert in die Muttermilch übergeht. Bei laktierenden Ratten treten Enoxaparin-Natrium oder dessen Metaboliten nur in sehr geringem Umfang in die Milch über. Eine Resorption nach oraler Aufnahme von Enoxaparin-Natrium ist unwahrscheinlich. Inhixa kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Fertilität bei Anwendung von Enoxaparin-Natrium vor. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte diesbezüglich keine Auswirkung festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Enoxaparin-Natrium hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enoxaparin-Natrium wurde an mehr als 15.000 Patienten, die Enoxaparin-Natrium in klinischen Studien erhielten, untersucht. Diese Studien umfassten 1.776 Patienten mit einem Risiko für eine thromboembolische Komplikation, die Enoxaparin nach einer orthopädischen oder Bauchoperation zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 1.169 Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung eine erheblich eingeschränkte Mobilität aufwiesen und Enoxaparin zur TTVT-Prophylaxe erhielten, 559 Patienten, denen Enoxaparin zur Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolien verabreicht wurde, 1.578 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes erhielten, und 10.176 Patienten, die Enoxaparin zur Behandlung eines akuten STEMI erhielten.

Die Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium, die während dieser klinischen Studien verabreicht wurden, variierten je nach Indikation. Die Enoxaparin-Natrium-Dosis betrug 4.000 IE (40 mg) subkutan einmal täglich für die TTVT-Prophylaxe nach Operationen oder bei Patienten mit akuter Erkrankung und erheblich eingeschränkter Mobilität. Bei der Behandlung einer TTVT mit oder ohne Lungenembolie wurden Patienten unter Enoxaparin-Natrium-Behandlung entweder 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan einmal täglich verabreicht. In klinischen Studien zur Behandlung einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-Q-Wellen Myokardinfarktes wurde als Dosierung die Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden und in der klinischen Studie zur Behandlung des akuten STEMI die Gabe von 3.000 IE (30 mg) intravenös als Bolus gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden gewählt.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen, Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 und Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Das Sicherheitsprofil von Enoxaparin für die Langzeitbehandlung einer TTVT und LE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ist ähnlich wie das Sicherheitsprofil für die Therapie einer TTVT und LE.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurde im Zusammenhang mit Enoxaparin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten und nach der Markteinführung (\* indiziert Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen) berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

- Häufig: Blutung, Blutungsanämie\*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie\*
- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4)

### *Erkrankungen des Immunsystems*

- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock\*

### *Erkrankungen des Nervensystems*

- Häufig: Kopfschmerzen\*

### *Gefäßerkrankungen*

- Selten: Spinalhämatom\* (oder rückenmarksnahe Hämatome). Diese Reaktionen führten zu neurologischen Schäden verschiedenen Umfangs, einschließlich langfristiger oder dauerhafter Paralyse (siehe Abschnitt 4.4).

### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Sehr häufig: Leberenzyme erhöht (überwiegend Transaminasen  $> 3$ -Fachen der oberen Grenze der Normwerte)
- Gelegentlich: hepatozelluläre Leberschädigung\*
- Selten: cholestatischer Leberschaden\*

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Häufig: Urtikaria, Pruritus, Erythem
- Gelegentlich: bullöse Dermatitis
- Selten: Aloperzie\*
- Selten: kutane Vaskulitis\*, Hautnekrose\*, meist im Bereich der Injektionsstelle (diesen Phänomenen gingen in der Regel eine infiltrierte und schmerzhafte Purpura bzw. erythematöse Plaques voraus); Knötchen an der Injektionsstelle\* (entzündliche noduläre Veränderungen, die keine zystischen Einschlüsse von Enoxaparin darstellten). Diese verschwinden nach einigen Tagen und sollten keinen Grund für einen Behandlungsabbruch darstellen.
- Nicht bekannt: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

- Selten: Osteoporose\* nach Langzeittherapie (länger als 3 Monate)

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

- Häufig: Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, andere Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Ödeme, Blutungen, Überempfindlichkeit, Entzündungen, Schwellungen, Schmerzen)
- Gelegentlich: lokale Reizung, Hautnekrose an der Injektionsstelle

### Untersuchungen

- Selten: Hyperkaliämie\* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Blutungen*

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um  $\geq 2$  g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten mit reduzierter Mobilität	Prophylaxe bei Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>	<i>Sehr häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung	<i>Häufig<sup>b</sup>:</i> Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Selten:</i> Retroperitoneale Blutung	<i>Häufig:</i> Blutung <sup>a</sup>  <i>Gelegentlich:</i> Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung

<sup>a</sup>: Wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatoe, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

<sup>b</sup>: Häufigkeit basiert auf einer retrospektiven Registerstudie mit 3526 Patienten (siehe Abschnitt 5.1)

### *Thrombozytopenie und Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4 Überwachung der Thrombozytenzahl)*

Systemorgan-klasse	Prophylaxe bei chirurgischen Patienten mit reduzierter Mobilität	Prophylaxe bei Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE	Langzeitbehandlung einer TVT und LE bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung	Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen-MI	Behandlung von Patienten mit akutem STEMI
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Sehr häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup>  <i>Häufig:</i> Thrombozytopenie	<i>Nicht bekannt:</i> Thrombozytopenie	<i>Gelegentlich:</i> Thrombozytopenie	<i>Häufig:</i> Thrombozytose <sup>b</sup> , Thrombozytopenie  <i>Sehr selten:</i> Immunoallergische

						Thrombozytopenie
--	--	--	--	--	--	------------------

<sup>b</sup> Thrombozytenanstieg > 400 G/l

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intravenöser Anwendung von Benzylalkohol wurden bei Neugeborenen schwerwiegende unerwünschte Reaktionen und Todesfälle beobachtet („Gasping-Syndrom“, siehe auch Abschnitt 4.3). Aufgrund des erhöhten Kumulationsrisikos kann Benzylalkohol auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahren toxische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Anzeichen und Symptome

Bei einer versehentlichen Überdosierung von Enoxaparin-Natrium nach intravenöser, extrakorporaler oder subkutaner Verabreichung können hämorrhagische Komplikationen auftreten. Bei oraler Anwendung selbst hoher Dosen ist eine Resorption von Enoxaparin-Natrium unwahrscheinlich.

### Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame intravenöse Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 IE (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe in der Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01A B05

Inhixa ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

### Wirkmechanismus

Enoxaparin-Natrium ist ein NMH mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 4.500 Dalton, bei dem die antithrombotischen und antikoagulativen Aktivitäten von Standardheparin abgegrenzt werden können. Als Wirkstoff wird das Natriumsalz eingesetzt.

In einem gereinigten System *in vitro* weist Enoxaparin-Natrium eine hohe Anti-Xa-Aktivität (ca. 100 IE/mg) und eine geringfügige Anti-IIa- oder Anti-Thrombin-Aktivität (ca. 28 IE/mg) auf, mit einem Verhältnis von 3,6. Diese antikoagulative Aktivität wird über Antithrombin III (AT-III) vermittelt, was zur antithrombotischen Wirkung beim Menschen führt.

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert. Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.

In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führt zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

##### *Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischem Eingriff*

In einer doppelblinden Studie zur verlängerten Prophylaxe bei Patienten mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz erhielten 179 Patienten ohne eine venöse thromboembolische Erkrankung initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 90) oder Placebo (n = 89). Die Inzidenz einer TVT war während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, es wurden keine Lungenembolien berichtet. Es traten keine schweren Blutungen auf.

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo einmal täglich subkutan n (%)
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Gesamt-TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximale TVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)

\*p-Wert versus Placebo = 0,008  
#p-Wert versus Placebo = 0,537

In einer zweiten doppelblinden Studie erhielten 262 Patienten ohne VTE mit einer Operation zum Hüftgelenkersatz initial während des Klinikaufenthalts 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium

subkutan und dann nach der Entlassung randomisiert 3 Wochen lang entweder einmal täglich 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan (n = 131) oder Placebo (n = 131). Wie in der ersten Studie war die Inzidenz von VTE während der verlängerten Prophylaxe signifikant niedriger für Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu Placebo, sowohl in Bezug auf die Gesamt-VTE (Enoxaparin-Natrium 21 [16 %] gegenüber Placebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) und die proximalen TVT (Enoxaparin-Natrium 8 [6,1 %] gegenüber Placebo 28 [21,4 %]; p = < 0,001). Es wurde kein Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungen zwischen der Enoxaparin-Natrium- und der Placebo-Gruppe festgestellt.

#### *Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation*

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit in 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 IE (40 mg) subkutan) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

#### Prophylaxe venöser thromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit einer akuten Erkrankung und voraussichtlich eingeschränkter Mobilität

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie mit Parallelgruppen wurden einmal täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium subkutan mit einem Placebo zur TVT-Prophylaxe bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Mobilität während einer akuten Erkrankung (definiert in Laufdistanz < 10 Metern für ≤ 3 Tage) verglichen. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), akutem Lungenversagen oder komplizierter chronischer Atemwegsinsuffizienz, akuter Infektion oder akutem Rheumaanfall, bei Vorliegen von mindestens einem VTE-Risikofaktor (Alter ≥ 75 Jahre, Tumorerkrankung, vorherige VTE, Adipositas, Varizen, Hormontherapie, chronische Herz- oder Lungeninsuffizienz).

Insgesamt wurden 1.102 Patienten in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.073 Patienten behandelt. Die Therapiedauer betrug 6 bis 14 Tage (mediane Behandlungsdauer 7 Tage). Als einmal tägliche subkutane Dosis von 4.000 IE (40 mg) reduzierte Enoxaparin-Natrium signifikant die Inzidenz von VTE im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelten Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venöse Thromboembolien, einschließlich TTV, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis			
* p-Wert versus Placebo = 0,0002			

Nach etwa 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie blieb die Häufigkeit von VTE in der Enoxaparin-Natrium-4.000-IE-Gruppe (40 mg) gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant niedriger. Das Auftreten der Gesamt- und schwerer Blutungen betrug 8,6 % bzw. 1,1 % in der Placebo-Gruppe, 11,7 % bzw. 0,3 % in der mit Enoxaparin-Natrium 2.000 IE (20 mg) behandelten Gruppe und 12,6 % bzw. 1,7 % in der mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) behandelten Gruppe.

#### Therapie von TTV mit oder ohne LE

In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TTV in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) einmal täglich 150 IE/kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan, (2) alle 12 Stunden 100 IE/kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium subkutan oder (3) einen intravenösen Bolus (5.000 IE) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen des Zielwert INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TTV und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich subkutan n (%)	Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich subkutan n (%)	Heparin an aPTT angepasste intravenöse Therapie n (%)
Anzahl der behandelten TTV-Patienten mit oder ohne LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Gesamt-VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Nur TTV (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale TTV (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venöse Thromboembolien (TTV mit/ohne LE)			
*Die 95 %igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede in den Gesamt-VTEs waren:			
- Enoxaparin-Natrium einmal täglich versus Heparin (-3,0 bis 3,5),			
- Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden versus Heparin (-4,2 bis 1,7).			

Schwere Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 1,7 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich, 1,3 % in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 2,1 % in der Heparin-Gruppe auf.

Langzeitbehandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Rezidivprophylaxe bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung

Die berichteten Häufigkeiten einer rezidivierenden VTE bei Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ein- oder zweimal täglich Enoxaparin erhielten, scheinen in klinischen Studien mit einer begrenzten Patientenzahl mit denen von Warfarin vergleichbar zu sein.

Die Wirksamkeit in der klinischen Praxis wurde anhand einer Kohorte von 4.451 Patienten mit symptomatischer VTE und einer aktiven Tumorerkrankung untersucht, basierend auf dem multinationalen Register RIETE zu Patienten mit VTE und anderen thrombotischen Erkrankungen. 3.526 Patienten erhielten bis zu 6 Monate lang Enoxaparin s.c. und 925 Patienten erhielten Tinzaparin oder Dalteparin s.c. Von den 3.526 Patienten unter Enoxaparin erhielten 891 Patienten in der Initialbehandlung und in der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate einmal täglich 1,5 mg/kg (durchgehend einmal tägliche Anwendung), 1.854 Patienten erhielten im Rahmen der Initialbehandlung und der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate zweimal täglich 1,0 mg/kg (durchgehend zweimal tägliche Anwendung) und 687 Patienten erhielten zweimal täglich 1,0 mg/kg als Initialbehandlung, gefolgt von einmal täglich 1,5 mg/kg im Rahmen der Langzeitbehandlung bis zu 6 Monate (Anwendung zweimal täglich, gefolgt von einmal täglich). Die mittlere bzw. mediane Behandlungsdauer bis zum Wechsel des Dosierungsschemas betrug 17 bzw. 8 Tage. Bezüglich VTE-Rezidivrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle), wobei Enoxaparin das vordefinierte Kriterium der Nichtunterlegenheit von 1,5 erfüllte (HR mit angepassten relevanten Kovarianten 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des relativen Risikos schwerer (tödlicher oder nicht-tödlicher) Blutungen und der Gesamt mortalität (siehe Tabelle).

**Tabelle: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in der RIETECAT-Studie**

Ergebnis	Enoxaparin n=3526	Andere NMH n=925	Bereinigte Hazard Ratios Enoxaparin/andere NMH [95% Konfidenzintervall]
VTE-Rezidiv	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817; [0,499-1,336]
Schwere Blutungen	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522; [0,899-2,577]
Nicht- schwerwiegende Blutungen	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881; [0,550-1,410]
Gesamt mortalität	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974; [0,813-1,165]

In der folgenden Tabelle wird ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschemata der RIETECAT-Studie dargestellt, die bei Patienten angewendet wurden, die die Langzeitbehandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben:

**Tabelle: 6-Monats-Ergebnisse bei Patienten, die nach verschiedenen Schemata die Behandlung von 6 Monaten abgeschlossen haben**

Ergebnis sсе N (%) (95 % KI)	Enoxapa rin gesamt	Enoxaparin Behandlungsschemata					EU- authorisie rte NMHs
		Enoxapa rin OD	Enoxapa rin BID	Enoxapa rin BID to OD	Enoxapa rin OD to BID	Enoxapa rin mehrmal s gewechse lt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Rezidive VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9)	22 (4,2%) (2,5 %-5,9)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)

		(%)	(%)	(%)		20,2%)	
Schwere Blutung (tödlich und nicht tödlich)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (154 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinisch relevante, nicht-schwerwie-gende Blutungs-ereignisse	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Gesamt-mortalität	666 (46,5 %) (43,9 %-49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
LE oder Blutungs-ereignisse mit Todesfolge	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

\*Alle Daten mit 95% KI

#### Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 3.171 Patienten in der akuten Phase einer instabilen Angina pectoris oder eines Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkts zusammen mit 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Standardheparin intravenös in einer aPTT-an gepassten Dosis. Die Patienten mussten über mindestens 2 bis maximal 8 Tage stationär behandelt werden, bis zur klinischen Stabilisierung, Revaskularisation oder Entlassung. Die Patienten mussten bis zu 30 Tage nachverfolgt werden. Im Vergleich zu Heparin führte Enoxaparin-Natrium zu einem signifikant verminderen Auftreten des kombinierten Endpunkts für Angina pectoris, Myokardinfarkt und Tod mit einer Reduktion von 19,8 % auf 16,6 % (relative Risikoreduktion 16,2 %) am 14. Behandlungstag. Diese Risikoreduktion wurde bis zum 30. Behandlungstag aufrechterhalten (von 23,3 % auf 19,8 %; relative Risikoreduktion 15 %).

Signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen traten nicht auf, trotz häufigerer Blutungen an der Subkutaninjektionsstelle.

#### Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes

In einer großen, multizentrischen Studie erhielten 20.479 Patienten mit akutem STEMI, die für eine fibrinolytische Therapie geeignet waren, randomisiert entweder Enoxaparin-Natrium als einmaligen intravenösen Bolus mit 3.000 IE (30 mg) und zusätzlich unmittelbar danach 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden oder unfractioniertes Heparin intravenös in einer an die individuelle aPTT adjustierten Dosis über 48 Stunden. Alle Patienten erhielten außerdem mindestens 30 Tage lang Acetylsalicylsäure. Das Dosierungsschema für Enoxaparin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre adjustiert. Die subkutanen Enoxaparin-Injektionen wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über höchstens 8 Tage gegeben (je nachdem, was zuerst eintraf). Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der das verblindete Prüfpräparat als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten

unter Enoxaparin die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Gabe, wenn die letzte subkutane Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem intravenösen Bolus von 30 IE/kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte subkutane Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.

Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung [9,9 % in der Enoxaparin-Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin], mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ( $p < 0,001$ ).

Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ( $p < 0,001$ ) war.

Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit dem Prüfpräparat.

Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest:  $p = 0,27$ ).

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

Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ( $p < 0,0001$ ) in der Enoxaparin-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinale Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf Literaturdaten scheint die Verwendung von Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) bei zirrhotischen Patienten (Child-Pugh-Klasse B-C) sicher und wirksam zur Verhinderung einer Pfortaderthrombose. Es ist zu beachten, dass die Literaturstudien möglicherweise Einschränkungen unterliegen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein erhöhtes Blutungspotenzial aufweisen (siehe Abschnitt 4.4) und bei Patienten mit Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A, B und C) keine Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine Merkmale

Die pharmakokinetischen Parameter von Enoxaparin-Natrium wurden vor allem anhand des zeitlichen Verlaufs der Anti-Xa-Aktivität und auch der Anti-IIa-Aktivität im Plasma ermittelt, in den empfohlenen Dosierungsbereichen nach einmaliger und wiederholter subkutaner und nach einmaliger intravenöser Injektion. Die Quantifizierung der pharmakokinetischen Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität wurde anhand der validierten amidolytischen Methode durchgeführt.

## Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Enoxaparin nach subkutaner Injektion beträgt auf Basis der Anti-Xa-Aktivität nahezu 100 %.

Verschiedene Dosierungen und Zubereitungen und Dosierungsschemata können angewendet werden. Die mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma wird 3 bis 5 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht Anti-Xa-Aktivitäten von ungefähr 0,2, 0,4, 1,0 bzw. 1,3 Anti-Xa-IE/ml nach einer einzelnen subkutanen Gabe von 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg bzw. 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg und 1,5 mg/kg).

Ein intravenöser Bolus von 3.000 IE (30 mg), unmittelbar gefolgt von 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan alle 12 Stunden, führt zu einem initialen Maximalwert des Anti-Xa-Spiegels von 1,16 IE/ml (n = 16) und einer durchschnittlichen Exposition entsprechend 88 % des Spiegels im Steady State. Der Steady State wird am zweiten Tag der Behandlung erreicht.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist.

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 IE/kg (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 einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 IE/ml bzw. 0,52 IE/ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik in Probanden.

Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

Die Plasmaaktivität gegen Faktor IIa ist nach subkutaner Anwendung circa 10-mal geringer als die Anti-Xa-Aktivität. Die mittlere maximale Anti-IIa-Aktivität wird circa 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Injektion beobachtet und erreicht nach wiederholter Gabe von 100 IE/kg (1 mg/kg) zweimal täglich bzw. 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich Werte von 0,13 IE/ml bzw. 0,19 IE/ml.

## Verteilung

Das Verteilungsvolumen der Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium beträgt circa 4,3 Liter und ähnelt damit dem Blutvolumen.

## Biotransformation

Enoxaparin-Natrium wird überwiegend in der Leber mittels Desulfatierung und/oder Depolymerisation zu Molekülen mit geringerem Molekulargewicht und deutlich verringelter biologischer Aktivität metabolisiert.

## Elimination

Enoxaparin-Natrium ist ein Wirkstoff mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen intravenösen Infusion von 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung etwa 5 Stunden und bis zu etwa 7 Stunden nach wiederholter Verabreichung.

Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Auf Grundlage der Ergebnisse populationspharmakokinetischer Analysen zeigt das kinetische Profil von Enoxaparin-Natrium bei älteren Patienten keine Unterschiede zu jüngeren Patienten, sofern die Nierenfunktion normal ist. Da jedoch die Nierenfunktion im Alter bekanntermaßen abnimmt, kann bei älteren Patienten die Elimination von Enoxaparin-Natrium verringert sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die mit Enoxaparin-Natrium 4.000 IE (40 mg) einmal täglich behandelt wurden, wurde eine Abnahme der maximalen Anti-Xa-Aktivität in Zusammenhang mit der zunehmenden Schwere einer Leberfunktionsstörungen (gemessen nach den Child-Pugh-Kategorien) gebracht. Dieser Abfall wurde primär dem verminderten AT-III-Level und sekundär der reduzierten Synthese von AT-III bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zugeschrieben.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Im Steady State wurde eine lineare Korrelation zwischen der Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität und der Kreatinin-Clearance beobachtet, was auf eine verringerte Clearance von Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweist. Die Anti-Xa-Exposition, gemessen als AUC, ist leicht erhöht bei leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bzw. mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die AUC im Steady State nach wiederholter subkutaner Gabe von 4.000 IE (40 mg) einmal täglich um durchschnittlich 65 % signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Hämodialyse*

Enoxaparin-Natrium in einer einmaligen Dosis von 25, 50 oder 100 IE/kg (0,25, 0,50 oder 1,0 mg/kg) intravenös appliziert ähnelt den pharmakokinetischen Parametern der Kontrollgruppe, allerdings war die AUC zweifach höher im Vergleich zur Kontrolle.

### *Gewicht*

Nach wiederholter subkutaner Gabe von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden ( $BMI\ 30\text{--}48\ kg/m^2$ ) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach subkutaner Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.

Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht adjustierten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger subkutaner Dosis von 4.000 IE (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enoxaparin-Natrium und Thrombolytika beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei Ratten und Hunden mit 15 mg/kg/Tag subkutan über 13 Wochen und bei Ratten und Affen mit 10 mg/kg/Tag subkutan oder intravenös über 26 Wochen ergaben neben der gerinnungshemmenden Wirkung von Enoxaparin-Natrium keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen.

Enoxaparin-Natrium erwies sich in *in-vitro*-Tests als nicht mutagen, einschließlich Ames-Test sowie Test auf Vorwärtsmutationen bei Lymphomzellen der Maus, und ohne klastogene Aktivität auf Grundlage eines *in-vitro* Chromosomenaberrationstest an Lymphozyten vom Menschen sowie dem Chromosomenaberrationstest an Knochenmark von Ratten *in vivo*.

Studien bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei subkutanen Enoxaparin-Natrium-Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag gaben keinen Anhalt für eine teratogene Wirkung oder Fetotoxizität. Enoxaparin-Natrium zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in subkutanen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Reproduktionsleistung.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

#### s.c. Injektion

Darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI)

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen nicht länger als 28 Tage bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ansonsten unterliegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders.

#### Mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose Injektionslösung verdünntes Arzneimittel

8 Stunden

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden, sofern eine mikrobielle Kontamination nicht durch die Vorgehensweise bei der Verdünnung ausgeschlossen wurde. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und weißen Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Packungen zu je 1 und 5 Durchstechflaschen mit 10 ml Inhalt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser für Injektionszwecke gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/081

EU/1/16/1132/082

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15/09/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/08/2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.  
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,  
Nanshan District,  
Shenzhen City,  
Guangdong Province,  
518057, Volksrepublik China

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.  
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district  
Pingshan District, Shenzhen  
518122, Volksrepublik China

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Warschau  
Polen

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (Eurd-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer

eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Packungen zu 1, 2, 6, 10, 20, 50 oder 90)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (0,2 ml) enthält 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

1 Fertigspritze

2 Fertigspritzen

6 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

20 Fertigspritzen

50 Fertigspritzen

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit Nadelschutz

90 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/021  
EU/1/16/1132/001  
EU/1/16/1132/033  
EU/1/16/1132/002  
EU/1/16/1132/064  
EU/1/16/1132/011  
EU/1/16/1132/034  
EU/1/16/1132/012  
EU/1/16/1132/023  
EU/1/16/1132/065  
EU/1/16/1132/051  
EU/1/16/1132/085  
EU/1/16/1132/090  
EU/1/16/1132/095  
EU/1/16/1132/053  
EU/1/16/1132/054  
EU/1/16/1132/117

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Packungen zu 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 oder 90)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (0,4 ml) enthält 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Injektionslösung**

2 Fertigspritzen

5 Fertigspritzen

6 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

20 Fertigspritzen

30 Fertigspritzen

50 Fertigspritzen

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

5 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit Nadelschutz

30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit Nadelschutz

90 Fertigspritzen mit Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskyalaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/003

EU/1/16/1132/066

EU/1/16/1132/035

EU/1/16/1132/004

EU/1/16/1132/116

EU/1/16/1132/043

EU/1/16/1132/068

EU/1/16/1132/013

EU/1/16/1132/067

EU/1/16/1132/036

EU/1/16/1132/014

EU/1/16/1132/024

EU/1/16/1132/044

EU/1/16/1132/025

EU/1/16/1132/052

EU/1/16/1132/096

EU/1/16/1132/086

EU/1/16/1132/091

EU/1/16/1132/097

EU/1/16/1132/098  
EU/1/16/1132/055  
EU/1/16/1132/056

### **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

### **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

### **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

### **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml

### **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

### **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Packungen zu 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 oder 50)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (0,6 ml) enthält 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen

6 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

12 Fertigspritzen

20 Fertigspritzen

24 Fertigspritzen

30 Fertigspritzen

50 Fertigspritzen

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

12 Fertigspritzen mit Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit Nadelschutz

24 Fertigspritzen mit Nadelschutz

30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

12 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

24 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskyalaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Nederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/005

EU/1/16/1132/037

EU/1/16/1132/006

EU/1/16/1132/045

EU/1/16/1132/083

EU/1/16/1132/015

EU/1/16/1132/038

EU/1/16/1132/016

EU/1/16/1132/026

EU/1/16/1132/027

EU/1/16/1132/028

EU/1/16/1132/046

EU/1/16/1132/111

EU/1/16/1132/087

EU/1/16/1132/092

EU/1/16/1132/099

EU/1/16/1132/100

EU/1/16/1132/101  
EU/1/16/1132/102  
EU/1/16/1132/057  
EU/1/16/1132/058  
EU/1/16/1132/118  
EU/1/16/1132/119  
EU/1/16/1132/120

### **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

### **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

### **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

### **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml

### **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

### **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Packungen zu 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 oder 50)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (0,8 ml) enthält 8.000 IE (80 mg) Enoxaparin-Natrium.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen

6 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

12 Fertigspritzen

20 Fertigspritzen

24 Fertigspritzen

30 Fertigspritzen

50 Fertigspritzen

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

12 Fertigspritzen mit Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit Nadelschutz

24 Fertigspritzen mit Nadelschutz

30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

12 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

24 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskyalaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/007

EU/1/16/1132/039

EU/1/16/1132/008

EU/1/16/1132/047

EU/1/16/1132/084

EU/1/16/1132/017

EU/1/16/1132/040

EU/1/16/1132/018

EU/1/16/1132/029

EU/1/16/1132/112

EU/1/16/1132/030

EU/1/16/1132/048

EU/1/16/1132/113

EU/1/16/1132/088

EU/1/16/1132/093

EU/1/16/1132/103

EU/1/16/1132/104

EU/1/16/1132/105  
EU/1/16/1132/106  
EU/1/16/1132/059  
EU/1/16/1132/060  
EU/1/16/1132/121  
EU/1/16/1132/122  
EU/1/16/1132/123

### **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

### **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

### **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

### **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml

### **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

### **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Packungen zu 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 oder 90)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (1 ml) enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen

6 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

12 Fertigspritzen

20 Fertigspritzen

24 Fertigspritzen

30 Fertigspritzen

50 Fertigspritzen

90 Fertigspritzen

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

12 Fertigspritzen mit Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit Nadelschutz

24 Fertigspritzen mit Nadelschutz

30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit Nadelschutz

6 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

12 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

24 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz

2 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/009  
EU/1/16/1132/041  
EU/1/16/1132/010  
EU/1/16/1132/049  
EU/1/16/1132/063  
EU/1/16/1132/022  
EU/1/16/1132/019  
EU/1/16/1132/042  
EU/1/16/1132/020  
EU/1/16/1132/031  
EU/1/16/1132/114  
EU/1/16/1132/032  
EU/1/16/1132/050  
EU/1/16/1132/115  
EU/1/16/1132/089  
EU/1/16/1132/094

EU/1/16/1132/107  
EU/1/16/1132/108  
EU/1/16/1132/109  
EU/1/16/1132/110  
EU/1/16/1132/061  
EU/1/16/1132/062  
EU/1/16/1132/124  
EU/1/16/1132/125  
EU/1/16/1132/126

### **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

### **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

### **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

### **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml

### **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

### **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON (Packungen zu 2, 10 oder 30)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (0,8 ml) enthält 12.000 IE (120 mg) Enoxaparin-Natrium.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

30 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/069  
EU/1/16/1132/076  
EU/1/16/1132/075  
EU/1/16/1132/077  
EU/1/16/1132/073

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM****4. CHARGENBEZEICHNUNG****5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
Subkutane, intravenöse und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON (Packungen zu 2, 10 oder 30)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Enoxaparin-Natrium

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze (1 ml) enthält 15.000 IE (150 mg) Enoxaparin-Natrium.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung

2 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen

30 Fertigspritzen

10 Fertigspritzen mit Nadelschutz

30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane, intravenöse Anwendung

Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/074

EU/1/16/1132/078

EU/1/16/1132/080

EU/1/16/1132/079

EU/1/16/1132/070

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektion

Enoxaparin-Natrium

S.c., i.v. und extrakorporale Anwendung

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow

**3. VERFALLDATUM**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektion  
Enoxaparin-Natrium  
Subkutane, intravenöse und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON FÜR MEHRDOSENBEHÄLTNIS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis  
Enoxaparin-Natrium

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Mehrfachdosen-Durchstechflasche (3 ml) enthält 30.000 IE (300 mg) Enoxaparin-Natrium.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Benzylalkohol (Packungsbeilage beachten)  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane, intravenöse Anwendung  
Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Der Inhalt der Mehrfachdosen-Durchstechflasche sollte nach Anbruch innerhalb von 28 Tagen verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/071

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****MEHRDOSENBEHÄLTNIS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis  
Enoxaparin-Natrium  
Subkutane, intravenöse und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON FÜR MEHRFACHDOSENBEHÄLTNIS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis  
Enoxaparin-Natrium

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Mehrfachdosen-Durchstechflasche (5 ml) enthält 50.000 IE (500 mg) Enoxaparin-Natrium.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Benzylalkohol (Packungsbeilage beachten)  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
5 Durchstechflaschen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane, intravenöse Anwendung  
Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Der Inhalt der Mehrfachdosen-Durchstechflasche sollte nach Anbruch innerhalb von 28 Tagen verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Nederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/072

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****MEHRDOSENBEHÄLTNIS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis  
Enoxaparin-Natrium  
Subkutane, intravenöse und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON FÜR MEHRDOSENBEHÄLTNIS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis  
Enoxaparin-Natrium

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml Lösung enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Mehrfachdosen-Durchstechflasche (10 ml) enthält 100.000 IE (1000 mg) Enoxaparin-Natrium.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Benzylalkohol (Packungsbeilage beachten)  
Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
1 Durchstechflasche  
5 Durchstechflaschen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Subkutane, intravenöse Anwendung  
Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Der Inhalt der Mehrfachdosen-Durchstechflasche sollte nach Anbruch innerhalb von 28 Tagen  
verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1132/081  
EU/1/16/1132/082

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****MEHRDOSENBEHÄLTNIS****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis  
Enoxaparin-Natrium  
Subkutane, intravenöse und extrakorporale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN****6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung**  
**Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung**  
**Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung**  
**Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung**  
**Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml Injektionslösung**

Enoxaparin-Natrium

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Inhixa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inhixa beachten?
3. Wie ist Inhixa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Inhixa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### 1. Was ist Inhixa und wofür wird es angewendet?

Inhixa enthält den Wirkstoff Enoxaparin-Natrium. Dies ist ein niedermolekulares Heparin (NMH).

Inhixa wirkt auf zwei Arten:

- 1) Es verhindert, dass bereits bestehende Blutgerinnsel größer werden. Dies unterstützt Ihren Körper bei deren Abbau und verhindert, dass sie gesundheitlichen Schaden anrichten.
- 2) Es verhindert die Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut.

Inhixa wird angewendet, um:

- Blutgerinnsel im Blut zu behandeln,
- die Bildung von Blutgerinnseln in den folgenden Situationen zu verhindern:
  - vor und nach Operationen,
  - wenn Sie eine akute Erkrankung haben, die eine eingeschränkte Mobilität nach sich zieht,
  - wenn Sie aufgrund einer Krebserkrankung ein Blutgerinnsel hatten, um die Bildung weiterer Gerinnsel zu verhindern,
  - wenn Sie an einer instabilen Angina pectoris leiden (Zustand, in dem das Herz nicht ausreichend mit Blut versorgt wird),
  - nach einem Herzinfarkt,
- zu verhindern, dass sich Blutgerinnsel in den Schläuchen des Dialysegeräts (wird bei Patienten mit schweren Nierenproblemen eingesetzt) bilden.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inhixa beachten?

### Inhixa darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Enoxaparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Anzeichen einer allergischen Reaktion sind z. B. Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Gesichtes, des Rachens oder der Zunge.
- wenn Sie gegen Heparin oder andere niedermolekulare Heparine wie Nadroparin, Tinzaparin und Dalteparin allergisch sind,
- wenn Sie innerhalb der letzten 100 Tage auf Heparin mit einem starken Rückgang der Anzahl Ihrer Blutgerinnungszellen (Blutplättchen) reagiert haben – diese Reaktion wird heparininduzierte Thrombozytopenie genannt – oder wenn Sie Antikörper gegen Enoxaparin in Ihrem Blut haben,
- wenn Sie an einer starken Blutung leiden oder wenn Sie ein hohes Blutungsrisiko haben (wie Magengeschwür, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn oder den Augen), einschließlich kürzlich aufgetretenem Schlaganfall, der durch eine Hirnblutung verursacht wurde,
- wenn Sie Inhixa zur Behandlung von Blutgerinnnseln in Ihrem Körper anwenden und eine Spinal-/Periduralanästhesie oder eine Lumbalpunktion innerhalb von 24 Stunden erhalten.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Inhixa darf nicht gegen andere Arzneimittel der Gruppe der niedermolekularen Heparine (NMH) ausgetauscht werden. Dies liegt daran, dass sie nicht exakt gleich sind und nicht die gleiche Aktivität und Anwendungsempfehlungen besitzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Inhixa anwenden, wenn:

- Sie jemals mit einem starken Rückgang der Blutplättchenanzahl, verursacht durch Heparin, reagiert haben,
- Sie eine Spinal- oder Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion erhalten sollen (siehe „Operationen und Anästhetika“): Eine zeitliche Verzögerung sollte zwischen Inhixa und diesen Verfahren eingehalten werden,
- Ihnen eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde,
- Sie eine Endokarditis (eine Infektion der inneren Herzwand) haben,
- Sie jemals ein Geschwür im Magen gehabt haben,
- Sie kürzlich einen Schlaganfall gehabt haben,
- Sie einen hohen Blutdruck haben,
- Sie zuckerkrank sind oder Probleme mit den Blutgefäßen im Auge durch Ihre Zuckerkrankheit haben (genannt „diabetische Retinopathie“),
- Sie kürzlich am Auge oder Gehirn operiert wurden,
- Sie älter (über 65 Jahre) sind und insbesondere, wenn Sie über 75 Jahre alt sind,
- Sie eine Nierenerkrankung haben,
- Sie eine Lebererkrankung haben,
- Sie unter- oder übergewichtig sind,
- Ihre Kaliumspiegel im Blut erhöht sind (dies kann mit einem Bluttest überprüft werden),
- Sie derzeit Arzneimittel, die Blutungen beeinflussen, anwenden (siehe Abschnitt „Anwendung von Inhixa zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Möglicherweise wird bei Ihnen eine Blutuntersuchung vor Therapiebeginn und von Zeit zu Zeit während der Therapie mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Dies dient der Bestimmung des Blutgerinnungszellenspiegels (Blutplättchen) und des Kaliumspiegels in Ihrem Blut.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inhixa wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

## **Anwendung von Inhixa zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- Warfarin - ein anderes Antikoagulans zur Blutverdünnung,
- Acetylsalicylsäure (auch als Aspirin oder ASS bekannt), Clopidogrel oder andere Arzneimittel, die zur Verhinderung einer Blutgerinnung eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 3, „Wechsel der Antikoagulationsbehandlung“),
- Dextran zur Injektion - Verwendung als Blutersatz,
- Ibuprofen, Diclofenac, Ketorolac oder andere Arzneimittel bekannt als nicht-steroidale Antirheumatika, die zur Behandlung von Schmerzen und Schwellungen bei Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden,
- Prednisolon, Dexamethason oder andere Arzneimittel, die zur Behandlung von Asthma, rheumatoider Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden,
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen, wie Kaliumsalze, Wassertabletten, einige Arzneimittel gegen Herzkrankungen.

## **Operationen und Anästhetika**

Wenn bei Ihnen eine Lumbalpunktion oder eine Operation mit Anwendung von Peridural- oder Spinalanästhetika geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Inhixa anwenden. Siehe Abschnitt „Inhixa darf nicht angewendet werden“. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie Probleme mit Ihrer Wirbelsäule oder sich jemals einer Wirbelsäulenoperation unterzogen haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind und eine mechanische Herzklappe besitzen, kann das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöht sein. Ihr Arzt sollte dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie Ihren Arzt um Rat fragen, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Inhixa hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Rückverfolgbarkeit**

Es ist wichtig, dass Sie die Chargenbezeichnung des verwendeten Inhixa aufbewahren. Notieren Sie sich also jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung Inhixa erhalten, das Verfalldatum und die Chargenbezeichnung (die sich auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ befindet) und bewahren Sie diese Information an einem sicheren Ort auf.

## **Inhixa enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Inhixa anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Anwendung dieses Arzneimittels**

- Normalerweise wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Inhixa bei Ihnen anwenden, weil es als Spritze gegeben werden muss.

- Wenn Sie nach Hause entlassen werden, müssen Sie dieses Arzneimittel möglicherweise weiterhin anwenden und sich selbst spritzen (die Anleitung zur Durchführung finden Sie weiter unten).
- Inhixa wird in der Regel durch Spritzen unter die Haut (subkutan) gegeben.
- Inhixa kann durch Spritzen in Ihre Vene (intravenös) nach bestimmten Arten von Herzinfarkt oder Operationen gegeben werden.
- Inhixa kann zu Beginn der Dialyse sitzung in den Schlauch, der von Ihrem Körper wegführt, (arterieller Schenkel) gegeben werden.

Spritzen Sie Inhixa nicht in einen Muskel.

#### Wie viel Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird

- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Inhixa Sie erhalten. Die Dosis hängt davon ab, warum es angewendet wird.
- Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben, erhalten Sie möglicherweise eine kleinere Menge von Inhixa.

#### 1. Behandlung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut

- Die übliche Dosis beträgt 150 IE (1,5 mg) pro kg Körpergewicht einmal täglich oder 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht zweimal täglich.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### 2. Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut in den folgenden Situationen:

- ❖ *Bei Operationen oder während Zeiten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund einer Krankheit*
  - Die Dosis hängt davon ab, wie wahrscheinlich es ist, dass sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel bildet. Sie werden täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Inhixa erhalten.
  - Wenn Sie sich einer Operation unterziehen, erhalten Sie Ihre erste Spritze in der Regel entweder 2 Stunden oder 12 Stunden vor dem Eingriff.
  - Wenn Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit nur eingeschränkt bewegen können, erhalten Sie für gewöhnlich täglich 4.000 IE (40 mg) Inhixa.
  - Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

- ❖ *Nach einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt)*

Inhixa kann bei zwei verschiedenen Arten von Herzinfarkt angewendet werden, dem sogenannten STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt) oder dem sogenannten NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt). Die Ihnen gegebene Menge Inhixa hängt von Ihrem Alter und der Art des Herzinfarktes ab, den Sie gehabt haben.

#### Behandlung eines NSTEMI-Herzinfarkts:

- Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie unter 75 Jahre alt sind:

- Die Startdosis beträgt 3.000 IE (30 mg) Inhixa als Spritze in eine Vene.
- Unmittelbar nach dieser Injektion in die Vene erhalten Sie Inhixa auch als Spritze unter die Haut (subkutane Injektion). Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie 75 Jahre oder älter sind:

- Die übliche Dosis beträgt 75 IE (0,75 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- Bei den ersten beiden Spritzen von Inhixa werden jeweils höchstens 7.500 IE (75 mg) gegeben.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

Bei Patienten, die sich einem Eingriff genannt perkutane Koronarintervention (PCI) unterziehen:

Je nachdem, wann Sie Ihre letzte Dosis Inhixa erhalten haben, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihnen vor dem PCI-Eingriff eine weitere Dosis Inhixa zu geben. Dies geschieht über eine Spritze in die Vene.

### 3. Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln in den Schläuchen des Dialysegeräts

- Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht.
- Inhixa wird zu Beginn der Dialysesitzung über den Schlauch eingeleitet, der vom Körper wegführt (arterieller Schenkel). Diese Menge ist in der Regel für eine 4-stündige Sitzung ausreichend. Bei Bedarf kann Ihr Arzt Ihnen jedoch eine zusätzliche Dosis von 50 bis 100 IE (0,5 bis 1 mg) pro kg Körpergewicht, geben.

### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

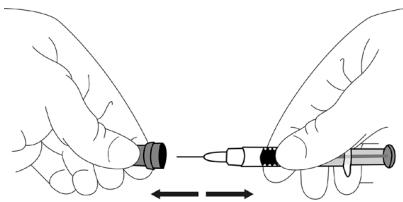
#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe.

Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

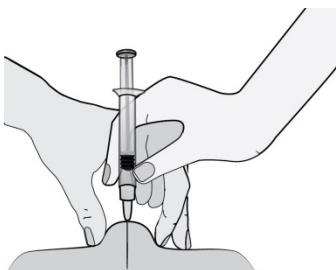


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftpumpe zu entfernen. Die Luftpumpe darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

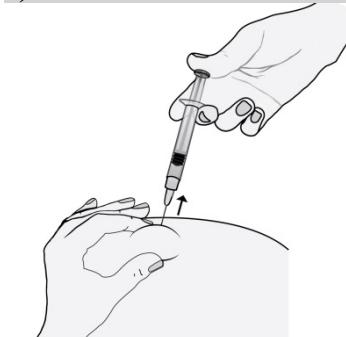
Sie müssen **die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten**.

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.

- 10) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn

Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

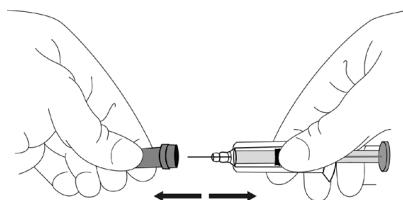
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

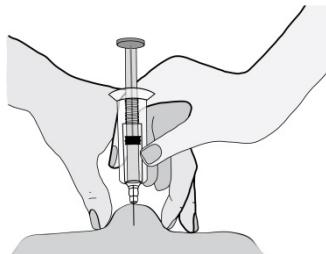


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

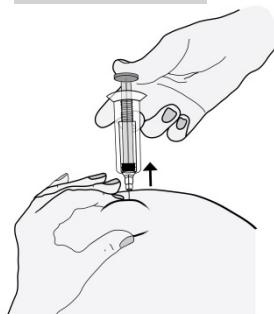
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit UltraSafe Passive Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

### **Vor der Selbsteinjektion von Inhixa**

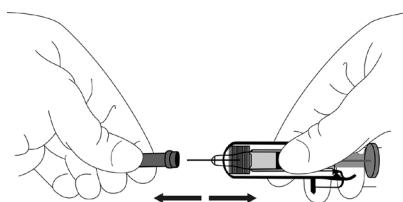
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

### **Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

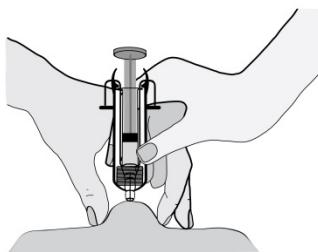


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

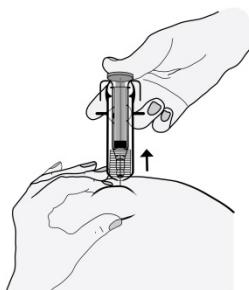
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt, bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

**So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit manuellem Nadelschutz**

Ihre Fertigspritze ist mit einem manuell auslösbarer Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

### **Vor der Selbsteinjektion von Inhixa**

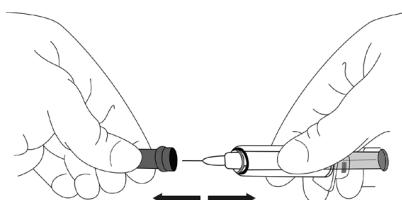
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

### **Anleitung zur Selbsteinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

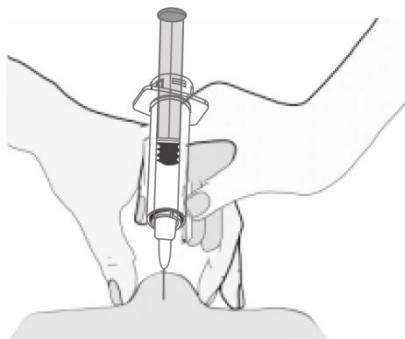


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

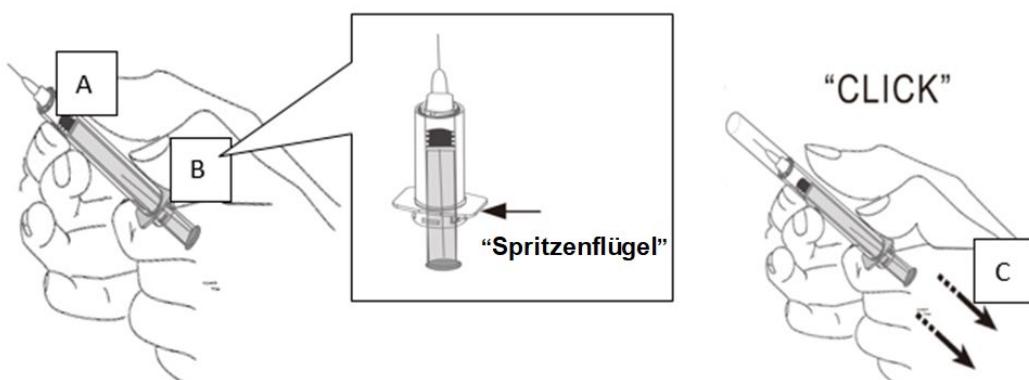


- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest (A). Halten Sie mit der anderen Hand die Spritzenflügel (B), und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klickgeräusch hören (C). Jetzt ist die gebrauchte Nadel vollständig geschützt.



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

## Wechsel der Antikoagulationsbehandlung

- *Wechsel von Inhixa zu Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin)*  
Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchführen zu lassen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Inhixa entsprechend zu beenden ist.
- *Wechsel von Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), zu Inhixa*  
Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchführen zu lassen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Inhixa entsprechend zu beginnen ist.
- *Wechsel von Inhixa zur Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans (z. B. Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)*  
Beenden Sie die Anwendung von Inhixa. Beginnen Sie mit der Einnahme des direkten oralen Antikoagulans 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt, zu dem Sie üblicherweise die nächste Spritze Inhixa erhalten hätten; dann führen Sie die Behandlung wie üblich fort.
- *Wechsel von der Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans zu Inhixa*  
Beenden Sie die Einnahme des direkten oralen Antikoagulans. Beginnen Sie die Behandlung mit Inhixa frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis des direkten oralen Antikoagulans.

## Wenn Sie eine größere Menge von Inhixa angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie zu viel oder zu wenig von Inhixa angewendet haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, auch wenn es keinerlei Anzeichen für ein Problem gibt. Wenn ein Kind sich Inhixa versehentlich gespritzt oder es verschluckt hat, bringen Sie das Kind unverzüglich zur Notaufnahme eines Krankenhauses.

## Wenn Sie die Anwendung von Inhixa vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie sich nicht am gleichen Tag die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Ein Tagebuch kann Ihnen dabei helfen sicherzustellen, dass Sie keine Dosis versäumen.

## Wenn Sie die Anwendung von Inhixa abbrechen

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.  
Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung von Inhixa fortsetzen, bis Ihr Arzt entscheidet, diese zu beenden. Wenn Sie die Anwendung abbrechen, könnte bei Ihnen ein Blutgerinnsel entstehen, was sehr gefährlich sein kann.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere Antikoagulanzien (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln) kann auch Inhixa zu Blutungen führen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. In einigen Fällen kann die Blutung nicht offensichtlich sein.

Bei jeder auftretenden Blutung, die nicht von selbst aufhört oder wenn Sie Anzeichen von übermäßiger Blutung (außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung) wahrnehmen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.  
Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Sie unter genauer Beobachtung zu halten oder Ihr Arzneimittel zu ändern.

Beenden Sie die Anwendung von Inhixa und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie ein Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (wie Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Mundes, des Rachens oder der Augen) bemerken.

Beenden Sie die Anwendung von Enoxaparin und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Ein roter, schuppiger, großflächiger Ausschlag mit Pusteln und Bläschen, begleitet von Fieber. Die Symptome treten gewöhnlich zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

Sie sollten Ihren Arzt umgehend informieren,

- wenn Sie ein Anzeichen für eine Blockade eines Blutgefäßes durch ein BlutgerinnSEL haben wie:
  - krampfartige Schmerzen, Rötungen, Wärme oder Schwellungen in einem Ihrer Beine – dies sind Symptome von tiefen Venenthrombosen,
  - Atemnot, Brustschmerzen, Ohnmacht und Bluthusten – dies sind Symptome einer Lungenembolie,
- wenn Sie einen schmerzhaften Ausschlag mit dunkelroten Flecken unter der Haut, die auf Druck nicht verschwinden, haben.

Ihr Arzt kann Sie auffordern, eine Blutuntersuchung durchführen zu lassen, um Ihre Blutplättchenzahl zu kontrollieren.

#### **Vollständige Aufzählung möglicher Nebenwirkungen:**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen
- Erhöhte Leberenzymwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Sie bekommen schneller blaue Flecken als üblich. Dies könnte infolge eines Problems in Ihrem Blut mit verminderter Blutplättchenanzahl auftreten.
- Rosa Hautflecken. Diese treten mit größerer Wahrscheinlichkeit in dem Bereich auf, in den Inhixa gespritzt wurde.
- Hautausschlag (Nesselsucht, Urtikaria)
- Juckende, rote Haut
- Blutergüsse oder Schmerzen an der Injektionsstelle
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Hohe Blutplättchenzahl im Blut
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Plötzliche starke Kopfschmerzen. Diese könnten auf eine Hirnblutung hinweisen.
- Gefühl von Spannung und Völle im Magen: Möglicherweise haben Sie eine Magenblutung.
- Große, rote, unregelmäßig geformte Hautmale mit oder ohne Blasen
- Hautreizung (lokale Reizung)
- Gelbfärbung der Haut oder Augen und ein dunklerer Urin: Dies könnten Anzeichen von Leberproblemen sein.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Schwere allergische Reaktionen. Mögliche Anzeichen hierfür sind: Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- Erhöhte Kaliumspiegel im Blut. Dies tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit Nierenproblemen oder Zuckerkrankheit auf. Ihr Arzt kann dies mithilfe einer Blutuntersuchung überprüfen.
- Eine Zunahme der Zahl der weißen Blutzellen, auch eosinophile Blutkörperchen genannt. Ihr Arzt kann dies durch die Durchführung einer Blutuntersuchung feststellen.
- Haarausfall

- Osteoporose (eine Krankheit bei der häufiger Knochenbrüche auftreten) nach Anwendung über einen längeren Zeitraum
- Kribbeln, Gefühllosigkeit und Muskelschwäche (insbesondere in den unteren Körperregionen), wenn Sie sich einer Lumbalpunktion unterzogen oder ein Spinalanästhetikum erhalten haben.
- Verlust der Blasen- oder Darmkontrolle (d. h., wenn Sie den Gang zur Toilette nicht kontrollieren können)
- Verhärtung oder „Knötchen“ an der Injektionsstelle

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Inhixa aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nach der Verdünnung muss die Lösung innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: ein verändertes Aussehen der Lösung.

Inhixa-Fertigspritzen sind nur zur Verwendung als Einzeldosis bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Inhixa enthält**

- Der Wirkstoff ist: Enoxaparin-Natrium.  
Jeder ml enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 0,2 ml enthält 2.000 IE (20 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 4.000 IE (40 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 0,6 ml enthält 6.000 IE (60 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 8.000 IE (80 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 1 ml enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.
- Der sonstige Bestandteil ist: Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Inhixa aussieht und Inhalt der Packung**

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml ist 0,2 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit oder ohne Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer blauen Kolbenstange aus Polypropylen oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit UltraSafe Passive Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat.

Packungen zu:

- 1, 2, 6, 10, 20 und 50 Fertigspritze(n)
- 2, 6, 10, 20, 50 und 90 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10 und 20 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 6 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml ist 0,4 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit oder ohne Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer gelben Kolbenstange aus Polypropylen oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit UltraSafe Passive Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat.

Packungen zu:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 und 50 Fertigspritzen
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 und 90 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 2, 6, 10, 20 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 6 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml ist 0,6 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit oder ohne Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer orangen Kolbenstange aus Polypropylen oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit UltraSafe Passive Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat.

Packungen zu:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10, 12, 20, 24 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 10 Fertigspritzen mit einem UltraSafe Passive Nadelschutz

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml ist 0,8 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit oder ohne Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer roten Kolbenstange aus Polypropylen oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit UltraSafe Passive Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat.

Packungen zu:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10, 12, 20, 24 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml ist 1 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit oder ohne Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer schwarzen Kolbenstange aus Polypropylen oder manuellem Nadelschutz; oder
- einem klaren, farblosen, skalierten Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest

angebrachter Nadel mit UltraSafe Passive Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer weißen Kolbenstange aus Polycarbonat.

Packungen zu:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 und 90 Fertigspritzen
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 und 50 Fertigspritzen mit Nadelschutz
- 6, 10, 12, 20, 24 und 50 Fertigspritzen mit manuellem Nadelschutz
- 2 und 10 Fertigspritzen mit UltraSafe Passive Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**Hersteller**

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Warschau  
Polen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
37125892152

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

**Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatris Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml Injektionslösung Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml Injektionslösung Enoxaparin-Natrium**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Inhixa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inhixa beachten?
3. Wie ist Inhixa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Inhixa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Inhixa und wofür wird es angewendet?**

Inhixa enthält den Wirkstoff Enoxaparin-Natrium. Dieser ist ein niedermolekulares Heparin (NMH).

Inhixa wirkt auf zwei Arten:

- 1) Es verhindert, dass bereits bestehende Blutgerinnsel größer werden. Dies unterstützt Ihren Körper bei deren Abbau und verhindert, dass sie gesundheitlichen Schaden anrichten.
- 2) Es verhindert die Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut.

Inhixa wird angewendet, um:

- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen zu behandeln,
- die Bildung von Blutgerinnseln in den folgenden Situationen zu verhindern:
  - vor und nach Operationen,
  - wenn Sie eine akute Erkrankung haben, die eine eingeschränkte Mobilität nach sich zieht,
  - wenn Sie aufgrund einer Krebserkrankung ein Blutgerinnsel hatten, um die Bildung weiterer Gerinnsel zu verhindern,
  - wenn Sie an einer instabilen Angina pectoris leiden (Zustand, in dem das Herz nicht ausreichend mit Blut versorgt wird),
  - nach einem Herzinfarkt,
- zu verhindern, dass sich Blutgerinnsel in den Schläuchen des Dialysegeräts (wird bei Patienten mit schweren Nierenproblemen eingesetzt) bilden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inhixa beachten?**

**Inhixa darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Enoxaparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Anzeichen einer allergischen Reaktion sind z. B. Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Gesichtes, des Rachens oder der Zunge.

- wenn Sie gegen Heparin oder andere niedermolekulare Heparine wie Nadroparin, Tinzaparin und Dalteparin allergisch sind,
- wenn Sie innerhalb der letzten 100 Tage auf Heparin mit einem starken Rückgang der Anzahl Ihrer Blutgerinnungszellen (Blutplättchen) reagiert haben – diese Reaktion wird heparininduzierte Thrombozytopenie genannt – oder wenn Sie Antikörper gegen Enoxaparin in Ihrem Blut haben,
- wenn Sie an einer starken Blutung leiden oder wenn Sie ein hohes Blutungsrisiko haben (wie Magengeschwür, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn oder den Augen), einschließlich kürzlich aufgetretenem Schlaganfall, der durch eine Hirnblutung verursacht wurde,
- wenn Sie Inhixa zur Behandlung von Blutgerinnseln in Ihrem Körper anwenden und eine Spinal-/Periduralanästhesie oder eine Lumbalpunktion innerhalb von 24 Stunden erhalten.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Inhixa darf nicht gegen andere Arzneimittel der Gruppe der niedermolekularen Heparine (NMH) ausgetauscht werden. Dies liegt daran, dass sie nicht exakt gleich sind und nicht die gleiche Aktivität und Anwendungsempfehlungen besitzen.

### **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Inhixa anwenden, wenn:**

- Sie jemals mit einem starken Rückgang der Blutplättchenanzahl, verursacht durch Heparin, reagiert haben,
- Sie eine Spinal- oder Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion erhalten sollen (siehe „Operationen und Anästhetika“): Eine zeitliche Verzögerung sollte zwischen Inhixa und diesen Verfahren eingehalten werden,
- Ihnen eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde,
- Sie eine Endokarditis (eine Infektion der inneren Herzwand) haben,
- Sie jemals ein Geschwür im Magen gehabt haben,
- Sie kürzlich einen Schlaganfall gehabt haben,
- Sie einen hohen Blutdruck haben,
- Sie zuckerkrank sind oder Probleme mit den Blutgefäßen im Auge durch Ihre Zuckerkrankheit haben (genannt „diabetische Retinopathie“),
- Sie kürzlich am Auge oder Gehirn operiert wurden,
- Sie älter (über 65 Jahre) sind und insbesondere, wenn Sie über 75 Jahre alt sind,
- Sie eine Nierenerkrankung haben,
- Sie eine Lebererkrankung haben,
- Sie unter- oder übergewichtig sind,
- Ihre Kaliumspiegel im Blut erhöht sind (dies kann mit einem Bluttest überprüft werden),
- Sie derzeit Arzneimittel, die Blutungen beeinflussen, anwenden (siehe Abschnitt „Anwendung von Inhixa zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Möglicherweise wird bei Ihnen eine Blutuntersuchung vor Therapiebeginn und von Zeit zu Zeit während der Therapie mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Dies dient der Bestimmung des Blutgerinnungszellenspiegels (Blutplättchen) und des Kaliumspiegels in Ihrem Blut.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enoxaparin-Natrium bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

### **Anwendung von Inhixa zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- Warfarin - ein anderes Antikoagulans zur Blutverdünnung,
- Acetylsalicylsäure (auch als Aspirin oder ASS bekannt), Clopidogrel oder andere Arzneimittel, die zur Verhinderung einer Blutgerinnung eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 3. „Wechsel der Antikoagulationsbehandlung“),

- Dextran zur Injektion - Verwendung als Blutersatz,
- Ibuprofen, Diclofenac, Ketorolac oder andere Arzneimittel bekannt als nicht-steroidale Antirheumatika, die zur Behandlung von Schmerzen und Schwellungen bei Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden,
- Prednisolon, Dexamethason oder andere Arzneimittel, die zur Behandlung von Asthma, rheumatoider Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden,
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen, wie Kaliumsalze, Wassertabletten, einige Arzneimittel gegen Herzkrankungen.

## **Operationen und Anästhetika**

Wenn bei Ihnen eine Lumbalpunktion oder eine Operation mit Anwendung von Peridural- oder Spinalanästhetika geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Inhixa anwenden. Siehe Abschnitt „Inhixa darf nicht angewendet werden“. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie Probleme mit Ihrer Wirbelsäule oder sich jemals einer Wirbelsäulenoperation unterzogen haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind und eine mechanische Herzklappe besitzen, kann das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöht sein. Ihr Arzt sollte dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie Ihren Arzt um Rat fragen, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Inhixa hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Rückverfolgbarkeit**

Es ist wichtig, dass Sie die Chargenbezeichnung des verwendeten Inhixa aufbewahren. Notieren Sie sich also jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung Inhixa erhalten, das Verfalldatum und die Chargenbezeichnung (die sich auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ befindet) und bewahren Sie diese Information an einem sicheren Ort auf.

## **Inhixa enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Inhixa anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Anwendung dieses Arzneimittels**

- Normalerweise wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Inhixa bei Ihnen anwenden, weil es als Spritze gegeben werden muss.
- Wenn Sie nach Hause entlassen werden, müssen Sie dieses Arzneimittel möglicherweise weiterhin anwenden und sich selbst spritzen (die Anleitung zur Durchführung finden Sie weiter unten).
- Inhixa wird in der Regel durch Spritzen unter die Haut (subkutan) gegeben.
- Inhixa kann durch Spritzen in Ihre Vene (intravenös) nach bestimmten Arten von Herzinfarkt oder Operationen gegeben werden.
- Inhixa kann zu Beginn der Dialyse Sitzung in den Schlauch, der von Ihrem Körper wegführt, (arterieller Schenkel) gegeben werden.

Spritzen Sie Inhixa nicht in einen Muskel.

## Wie viel Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird

- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Inhixa Sie erhalten. Die Dosis hängt davon ab, warum es angewendet wird.
- Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben, erhalten Sie möglicherweise eine kleinere Menge von Inhixa.

### 1. Behandlung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut

- Die übliche Dosis beträgt 150 IE (1,5 mg) pro kg Körpergewicht einmal täglich oder 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht zweimal täglich.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

### 2. Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut in den folgenden Situationen:

#### ❖ Bei Operationen oder während Zeiten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund einer Krankheit

- Die Dosis hängt davon ab, wie wahrscheinlich es ist, dass sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel bildet. Sie werden täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Inhixa erhalten.
- Wenn Sie sich einer Operation unterziehen, erhalten Sie Ihre erste Spritze in der Regel entweder 2 Stunden oder 12 Stunden vor dem Eingriff.
- Wenn Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit nur eingeschränkt bewegen können, erhalten Sie für gewöhnlich täglich 4.000 IE (40 mg) Inhixa.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### ❖ Nach einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt)

Inhixa kann bei zwei verschiedenen Arten von Herzinfarkt angewendet werden, dem sogenannten STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt) oder dem sogenannten NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt). Die Ihnen gegebene Menge Inhixa hängt von Ihrem Alter und der Art des Herzinfarktes ab, den Sie gehabt haben.

#### Behandlung eines NSTEMI-Herzinfarkts:

- Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie unter 75 Jahre alt sind:

- Die Startdosis beträgt 3.000 IE (30 mg) Inhixa als Spritze in eine Vene.
- Unmittelbar nach dieser Injektion in die Vene erhalten Sie Inhixa auch als Spritze unter die Haut (subkutane Injektion). Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich ASS (Acetylsalicylsäure) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie 75 Jahre oder älter sind:

- Die übliche Dosis beträgt 75 IE (0,75 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- Bei den ersten beiden Spritzen von Inhixa werden jeweils höchstens 7.500 IE (75 mg) gegeben.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

#### Bei Patienten, die sich einem Eingriff genannt perkutane Koronarintervention (PCI) unterziehen:

Je nachdem, wann Sie Ihre letzte Dosis Inhixa erhalten haben, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihnen vor dem PCI-Eingriff eine weitere Dosis Inhixa zu geben. Dies geschieht über eine Spritze in die Vene.

### 3. Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln in den Schläuchen des Dialysegeräts

- Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht.
- Inhixa wird zu Beginn der Dialyse Sitzung über den Schlauch eingeleitet, der vom Körper wegführt (arterieller Schenkel). Diese Menge ist in der Regel für eine 4-stündige Sitzung

ausreichend. Bei Bedarf kann Ihr Arzt Ihnen jedoch eine zusätzliche Dosis von 50 bis 100 IE (0,5 bis 1 mg) pro kg Körpergewicht, geben.

#### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze ohne Nadelschutz

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbstinjektion von Inhixa***

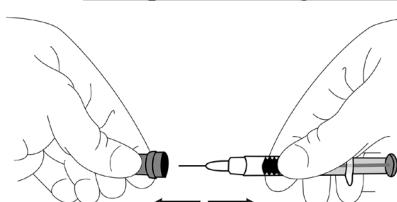
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### ***Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa***

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.



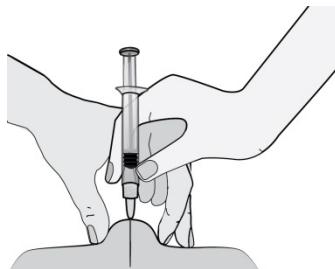
**Drücken Sie nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem

Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

Sie müssen **die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten**.

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.



- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.

- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen.



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

#### So injizieren Sie sich Inhixa selbst mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz

Ihre Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen. Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst geben können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen. Geben Sie sich nicht selbst eine Injektion, wenn Sie nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Die korrekte Durchführung der Injektion unter die Haut (sogenannte „subkutane Injektion“) trägt dazu bei, Schmerzen und Blutergüsse an der Injektionsstelle zu reduzieren.

#### ***Vor der Selbsteinjektion von Inhixa***

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt und die Flüssigkeit darin klar ist. Ist dies

nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.

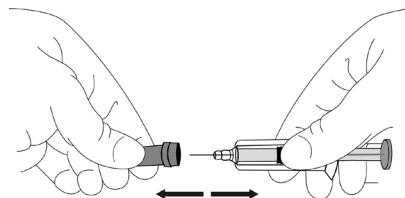
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen des Arzneimittels bemerken.
- Überprüfen Sie die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder eine weiterhin schmerzende Injektionsstelle verursacht hat. Ist dies der Fall, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie sich das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite (Abdomen). Dieses Arzneimittel sollte direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder in die Nähe von Narbengewebe (mindestens 5 cm entfernt) injiziert werden.
- Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### **Anleitung zur Selbstinjektion von Inhixa**

- 1) Waschen Sie Ihre Hände und den Bereich, in dem die Injektion erfolgen soll, mit Wasser und Seife. Trocknen Sie diese ab.
- 2) Sitzen oder liegen Sie entspannt und bequem. Achten Sie darauf, dass Sie die Stelle sehen können, in die Sie sich die Injektion geben. Ein Sessel, Lehnstuhl oder ein mit Kissen unterstütztes Bett ist hierfür ideal.
- 3) Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich sollte mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein.

**Denken Sie daran:** Sie dürfen sich die Injektion nicht in einem Abstand von weniger als 5 cm vom Bauchnabel oder vorhandenen Narben oder Blutergüssen geben. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeweils zwischen der linken und rechten Bauchseite, je nachdem, wo Sie sich die vorherige Injektion gegeben haben.

- 4) Nehmen Sie die Plastikblisterpackung mit der Fertigspritze aus dem Verpackungskarton heraus. Öffnen Sie die Plastikblisterpackung und entnehmen Sie die Fertigspritze.
- 5) Ziehen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe von der Spritze. Entsorgen Sie die Schutzkappe. Die Spritze ist vorgefüllt und gebrauchsfertig.

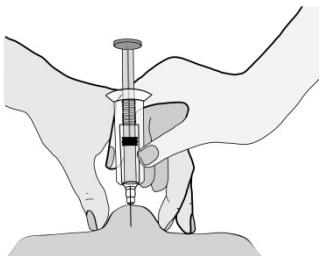


Drücken Sie **nicht** vor der Injektion auf den Spritzenkolben, um die Luftblase zu entfernen. Die Luftblase darf nicht entfernt werden, da dies zum Verlust von Arzneimittel führen kann. Nach dem Entfernen der Schutzkappe darf die Nadel nicht berührt werden oder mit anderen Gegenständen in Kontakt kommen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Nadel sauber (steril) bleibt.

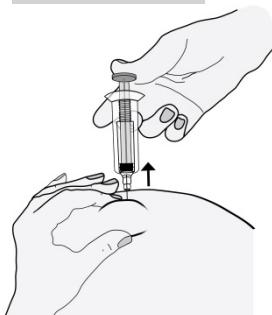
- 6) Halten Sie die Spritze in der Hand, mit der Sie schreiben (wie einen Bleistift) und greifen Sie mit dem Zeigefinger und Daumen der anderen Hand vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet.

**Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.**

- 7) Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach unten (senkrecht in einem Winkel von 90°). Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein.

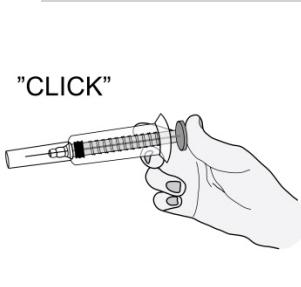


- 8) Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen nach unten. Dadurch wird das Arzneimittel in das Bauchfettgewebe gespritzt. Sie müssen die Hautfalte während der gesamten Injektion festhalten.
- 9) Entfernen Sie die Nadel, indem Sie diese gerade herausziehen. Üben Sie weiterhin Druck auf den Kolben aus!



**Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie nach der Injektion nicht an der Injektionsstelle.**

- 10) Drücken Sie fest auf den Kolben. Der Nadelschutz in Form eines Kunststoffzylinders wird automatisch aktiviert und zieht sich vollständig über die Nadel.



- 11) Werfen Sie die verwendete Spritze in einen durchstichsicheren Abfallbehälter. Schließen Sie sorgfältig den Deckel des Behälters und bewahren Sie diesen für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn der Behälter voll ist, entsorgen Sie ihn wie mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.**

#### Wechsel der Antikoagulationsbehandlung

- *Wechsel von Inhixa zu Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin)*  
Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchführen zu lassen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Inhixa entsprechend zu beenden ist.
- *Wechsel von Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), zu Inhixa*  
Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchführen zu lassen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Inhixa entsprechend zu beginnen ist.
- *Wechsel von Inhixa zur Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans (z. B. Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)*

Beenden Sie die Anwendung von Inhixa. Beginnen Sie mit der Einnahme des direkten oralen Antikoagulans 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt, zu dem Sie üblicherweise die nächste Spritze Inhixa erhalten hätten; dann führen Sie die Behandlung wie üblich fort.

– *Wechsel von der Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans zu Inhixa*

Beenden Sie die Einnahme des direkten oralen Antikoagulans. Beginnen Sie die Behandlung mit Inhixa frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis des direkten oralen Antikoagulans.

**Wenn Sie eine größere Menge von Inhixa angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie zu viel oder zu wenig von Inhixa angewendet haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, auch wenn es keinerlei Anzeichen für ein Problem gibt. Wenn ein Kind sich Inhixa versehentlich gespritzt oder es verschluckt hat, bringen Sie das Kind unverzüglich zur Notaufnahme eines Krankenhauses.

**Wenn Sie die Anwendung von Inhixa vergessen haben**

Wenn Sie die Anwendung einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie sich nicht am gleichen Tag die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Ein Tagebuch kann Ihnen dabei helfen sicherzustellen, dass Sie keine Dosis versäumen.

**Wenn Sie die Anwendung von Inhixa abbrechen**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung von Inhixa fortsetzen, bis Ihr Arzt entscheidet, diese zu beenden. Wenn Sie die Anwendung abbrechen, könnte bei Ihnen ein Blutgerinnsel entstehen, was sehr gefährlich sein kann.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere vergleichbare Antikoagulanzien (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln) kann auch Inhixa zu Blutungen führen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. In einigen Fällen kann die Blutung nicht offensichtlich sein.

Bei jeder auftretenden Blutung, die nicht von selbst aufhört oder wenn Sie Anzeichen von übermäßiger Blutung (außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung) wahrnehmen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Sie unter genauer Beobachtung zu halten oder Ihr Arzneimittel zu ändern.

Beenden Sie die Anwendung von Inhixa und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie ein Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (wie Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Mundes, des Rachens oder der Augen) bemerken.

Beenden Sie die Anwendung von Enoxaparin und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Ein roter, schuppiger, großflächiger Ausschlag mit Pusteln und Bläschen, begleitet von Fieber. Die Symptome treten gewöhnlich zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

Sie sollten Ihren Arzt umgehend informieren,

- wenn Sie ein Anzeichen für eine Blockierung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel haben wie:

- krampfartige Schmerzen, Rötungen, Wärme oder Schwellungen in einem Ihrer Beine – dies sind Symptome von tiefen Venenthrombosen,
- Atemnot, Brustschmerzen, Ohnmacht und Bluthusten – dies sind Symptome einer Lungenembolie,
- wenn Sie einen schmerzhaften Ausschlag mit dunkelroten Flecken unter der Haut, die auf Druck nicht verschwinden, haben.

Ihr Arzt kann Sie auffordern, eine Blutuntersuchung durchführen zu lassen, um Ihre Blutplättchenzahl zu kontrollieren.

### **Vollständige Aufzählung möglicher Nebenwirkungen:**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen
- Erhöhte Leberenzymwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Sie bekommen schneller blaue Flecken als üblich. Dies könnte infolge eines Problems in Ihrem Blut mit verminderter Blutplättchenanzahl auftreten.
- Rosa Hautflecken. Diese treten mit größerer Wahrscheinlichkeit in dem Bereich auf, in den Inhixa gespritzt wurde.
- Hautausschlag (Nesselsucht, Urtikaria)
- Juckende, rote Haut
- Blutergüsse oder Schmerzen an der Injektionsstelle
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Hohe Blutplättchenzahl im Blut
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Plötzliche starke Kopfschmerzen. Diese könnten auf eine Hirnblutung hinweisen.
- Gefühl von Spannung und Völle im Magen: Möglicherweise haben Sie eine Magenblutung.
- Große, rote, unregelmäßig geformte Hautmale mit oder ohne Blasen
- Hautreizung (lokale Reizung)
- Gelbfärbung der Haut oder Augen und einen dunkleren Urin. Dies könnten Anzeichen von Leberproblemen sein.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Schwere allergische Reaktionen. Mögliche Anzeichen hierfür sind: Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- Erhöhte Kaliumspiegel im Blut. Dies tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit Nierenproblemen oder Zuckerkrankheit auf. Ihr Arzt kann dies mithilfe einer Blutuntersuchung überprüfen.
- Eine Zunahme der Zahl der weißen Blutzellen, auch eosinophile Blutkörperchen. Ihr Arzt kann dies durch die Durchführung einer Blutuntersuchung feststellen.
- Haarausfall
- Osteoporose (eine Krankheit bei der häufiger Knochenbrüche auftreten) nach Anwendung über einen längeren Zeitraum
- Kribbeln, Gefühllosigkeit und Muskelschwäche (insbesondere in den unteren Körperregionen), wenn Sie sich einer Lumbalpunktion unterzogen oder ein Spinalanästhetikum erhalten haben.
- Verlust der Blasen- oder Darmkontrolle (d. h., wenn Sie den Gang zur Toilette nicht kontrollieren können)
- Verhärtung oder „Knötchen“ an der Injektionsstelle

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die

Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Inhixa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nach der Verdünnung muss die Lösung innerhalb von 8 Stunden verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: ein verändertes Aussehen der Lösung.

Inhixa-Fertigspritzen sind nur zur Verwendung als Einzeldosis bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Inhixa enthält

- Der Wirkstoff ist: Enoxaparin-Natrium.  
Jeder ml enthält 15.000 IE (150 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 12.000 IE (120 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Jede Fertigspritze mit 1 ml enthält 15.000 IE (150 mg) Enoxaparin-Natrium.
- Der sonstige Bestandteil ist: Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Inhixa aussieht und Inhalt der Packung

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml ist 0,8 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel mit oder ohne Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer violetten Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 10 und 30 Fertigspritzen
- 10 und 30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml ist 1 ml Lösung in:

- einem klaren, farblosen Spritzenzylinder aus Neutralglas (Typ I) mit fest angebrachter Nadel und Nadelschutz, verschlossen durch einen Chlorobutyl-Gummistopfen und mit einer dunkelblauen Kolbenstange aus Polypropylen. Die Spritze kann zusätzlich mit einem Nadelschutz versehen sein.

Packungen zu:

- 2, 10 und 30 Fertigspritzen
- 10 und 30 Fertigspritzen mit Nadelschutz

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

**Hersteller**

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Warschau  
Polen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatris Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

**Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Kύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis**  
**Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis**  
**Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml Injektionslösung in einem Mehrdosenbehältnis**

Enoxaparin-Natrium

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Inhixa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inhixa beachten?
3. Wie ist Inhixa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Inhixa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Inhixa und wofür wird es angewendet?**

Inhixa enthält den Wirkstoff Enoxaparin-Natrium. Dieser ist ein niedermolekulares Heparin (NMH).

Inhixa wirkt auf zwei Arten:

- 1) Es verhindert, dass bereits bestehende Blutgerinnsel größer werden. Dies unterstützt Ihren Körper bei deren Abbau und verhindert, dass sie gesundheitlichen Schaden anrichten.
- 2) Es verhindert die Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut.

Inhixa wird angewendet, um:

- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen zu behandeln,
- die Bildung von Blutgerinnseln in den folgenden Situationen zu verhindern:
  - vor und nach Operationen,
  - wenn Sie eine akute Erkrankung haben, die eine eingeschränkte Mobilität nach sich zieht,
  - wenn Sie aufgrund einer Krebserkrankung ein Blutgerinnsel hatten, um die Bildung weiterer Gerinnsel zu verhindern,
  - wenn Sie an einer instabilen Angina pectoris leiden (Zustand, in dem das Herz nicht ausreichend mit Blut versorgt wird),
  - nach einem Herzinfarkt,
- zu verhindern, dass sich Blutgerinnsel in den Schläuchen des Dialysegeräts (wird bei Patienten mit schweren Nierenproblemen eingesetzt) bilden.

### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inhixa beachten?**

**Inhixa darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Enoxaparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Anzeichen einer allergischen Reaktion

- sind z. B. Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Gesichtes, des Rachens oder der Zunge.
- wenn Sie gegen Heparin oder andere niedermolekulare Heparine wie Nadroparin, Tinzaparin und Dalteparin allergisch sind,
  - wenn Sie innerhalb der letzten 100 Tage auf Heparin mit einem starken Rückgang der Anzahl Ihrer Blutgerinnungszellen (Blutplättchen) reagiert haben – diese Reaktion wird heparininduzierte Thrombozytopenie genannt – oder wenn Sie Antikörper gegen Enoxaparin in Ihrem Blut haben,
  - wenn Sie an einer starken Blutung leiden oder wenn Sie ein hohes Blutungsrisiko haben (wie Magengeschwür, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn oder den Augen), einschließlich kürzlich aufgetretenem Schlaganfall, der durch eine Hirnblutung verursacht wurde,
  - wenn Sie Inhixa zur Behandlung von Blutgerinnungszellen in Ihrem Körper anwenden und eine Spinal-/Periduralanästhesie oder eine Lumbalpunktion innerhalb von 24 Stunden erhalten.
  - bei Frühgeborenen oder Neugeborenen bis zu 1 Monat aufgrund des Risikos einer schweren Toxizität, einschließlich abnormer Atmung („Gaspingle-Syndrom“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Inhixa darf nicht gegen andere Arzneimittel der Gruppe der niedermolekularen Heparine (NMH) ausgetauscht werden. Dies liegt daran, dass sie nicht exakt gleich sind und nicht die gleiche Aktivität und Anwendungsempfehlungen besitzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Inhixa anwenden, wenn:

- Sie jemals mit einem starken Rückgang der Blutplättchenanzahl, verursacht durch Heparin, reagiert haben,
- Sie eine Spinal- oder Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion erhalten sollen (siehe Abschnitt „Operationen und Anästhetika“): Eine zeitliche Verzögerung sollte zwischen Inhixa und diesen Verfahren eingehalten werden,
- Ihnen eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde,
- Sie eine Endokarditis (eine Infektion der inneren Herzwand) haben,
- Sie jemals ein Geschwür im Magen gehabt haben,
- Sie kürzlich einen Schlaganfall gehabt haben,
- Sie einen hohen Blutdruck haben,
- Sie zuckerkrank sind oder Probleme mit den Blutgefäßen im Auge durch Ihre Zuckerkrankheit haben (genannt „diabetische Retinopathie“),
- Sie kürzlich am Auge oder Gehirn operiert wurden,
- Sie älter (über 65 Jahre) sind und insbesondere, wenn Sie über 75 Jahre alt sind,
- Sie eine Nierenerkrankung haben,
- Sie eine Lebererkrankung haben,
- Sie unter- oder übergewichtig sind,
- Ihre Kaliumspiegel im Blut erhöht sind (dies kann mit einem Bluttest überprüft werden),
- Sie derzeit Arzneimittel, die Blutungen beeinflussen, anwenden (siehe Abschnitt „Anwendung von Inhixa zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Möglicherweise wird bei Ihnen eine Blutuntersuchung vor Therapiebeginn und von Zeit zu Zeit während der Therapie mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Dies dient der Bestimmung des Blutgerinnungszellenspiegels (Blutplättchen) und des Kaliumspiegels in Ihrem Blut.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inhixa wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

### **Anwendung von Inhixa zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- Warfarin - ein anderes Antikoagulans zur Blutverdünnung,
- Acetylsalicylsäure (auch als Aspirin oder ASS bekannt), Clopidogrel oder andere Arzneimittel, die zur Verhinderung einer Blutgerinnung eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 3. „Wechsel der Antikoagulationsbehandlung“),
- Dextran zur Injektion - Verwendung als Blutersatz,
- Ibuprofen, Diclofenac, Ketorolac oder andere Arzneimittel bekannt als nicht-steroidale Antirheumatika, die zur Behandlung von Schmerzen und Schwellungen bei Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden,
- Prednisolon, Dexamethason oder andere Arzneimittel, die zur Behandlung von Asthma, rheumatoider Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden,
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen, wie Kaliumsalze, Wassertabletten, einige Arzneimittel gegen Herzkrankungen.

## **Operationen und Anästhetika**

Wenn bei Ihnen eine Lumbalpunktion oder eine Operation mit Anwendung von Peridural- oder Spinalanästhetika geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Inhixa anwenden. Siehe Abschnitt „Inhixa darf nicht angewendet werden“. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie Probleme mit Ihrer Wirbelsäule oder sich jemals einer Wirbelsäulenoperation unterzogen haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind und eine mechanische Herzklappe besitzen, kann das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöht sein. Ihr Arzt sollte dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat fragen.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Inhixa hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Rückverfolgbarkeit**

Es ist wichtig, dass Sie die Chargenbezeichnung des verwendeten Inhixa aufbewahren. Notieren Sie sich also jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung Inhixa erhalten, das Verfalldatum und die Chargenbezeichnung (die sich auf der Verpackung nach „Ch.-B.“ befindet) und bewahren Sie diese Information an einem sicheren Ort auf.

## **Inhixa enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Inhixa enthält Benzylalkohol**

Inhixa enthält Benzylalkohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Ihrem neugeborenen Baby (jünger als 4 Wochen) an, es sei denn, Ihr Arzt hat es empfohlen. Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte "metabolische Azidose").

### 3. Wie ist Inhixa anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Anwendung dieses Arzneimittels

- Normalerweise wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Inhixa bei Ihnen anwenden, weil es als Spritze gegeben werden muss.
- Wenn Sie nach Hause entlassen werden, müssen Sie dieses Arzneimittel möglicherweise weiterhin anwenden und sich selbst spritzen.
- Inhixa wird in der Regel durch Spritzen unter die Haut (subkutan) gegeben.
- Inhixa kann durch Spritzen in Ihre Vene (intravenös) nach bestimmten Arten von Herzinfarkt oder Operationen gegeben werden.
- Inhixa kann zu Beginn der Dialyse Sitzung in den Schlauch, der von Ihrem Körper wegführt, (arterieller Schenkel) gegeben werden.

Spritzen Sie Inhixa nicht in einen Muskel.

#### Wie viel Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird

- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Inhixa Sie erhalten. Die Dosis hängt davon ab, warum es angewendet wird.
- Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben, erhalten Sie möglicherweise eine kleinere Menge von Inhixa.

##### 1. Behandlung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut

- Die übliche Dosis beträgt 150 IE (1,5 mg) pro kg Körpergewicht einmal täglich oder 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht zweimal täglich.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

##### 2. Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut in den folgenden Situationen:

- ❖ *Bei Operationen oder während Zeiten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund einer Krankheit*
  - Die Dosis hängt davon ab, wie wahrscheinlich es ist, dass sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel bildet. Sie werden täglich 2.000 IE (20 mg) oder 4.000 IE (40 mg) Inhixa erhalten.
  - Wenn Sie sich einer Operation unterziehen, erhalten Sie Ihre erste Spritze in der Regel entweder 2 Stunden oder 12 Stunden vor dem Eingriff.
  - Wenn Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit nur eingeschränkt bewegen können, erhalten Sie für gewöhnlich täglich 4.000 IE (40 mg) Inhixa.
  - Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

##### ❖ *Nach einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt)*

Inhixa kann bei zwei verschiedenen Arten von Herzinfarkt angewendet werden, dem sogenannten STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt) oder dem sogenannten NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt). Die Ihnen gegebene Menge Inhixa hängt von Ihrem Alter und der Art des Herzinfarktes ab, den Sie gehabt haben.

##### Behandlung eines NSTEMI-Herzinfarkts:

- Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

##### Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie unter 75 Jahre alt sind:

- Die Startdosis beträgt 3.000 IE (30 mg) Inhixa als Spritze in eine Vene.

- Unmittelbar nach dieser Injektion in die Vene erhalten Sie Inhixa auch als Spritze unter die Haut (subkutane Injektion). Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie 75 Jahre oder älter sind:

- Die übliche Dosis beträgt 75 IE (0,75 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- Bei den ersten beiden Spritzen von Inhixa werden jeweils höchstens 7.500 IE (75 mg) gegeben.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Inhixa erhalten sollen.

Bei Patienten, die sich einem Eingriff genannt perkutane Koronarintervention (PCI) unterziehen:

Je nachdem, wann Sie Ihre letzte Dosis Inhixa erhalten haben, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihnen vor dem PCI-Eingriff eine weitere Dosis Inhixa zu geben. Dies geschieht über eine Spritze in die Vene.

### 3. Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln in den Schläuchen des Dialysegeräts

- Die übliche Dosis beträgt 100 IE (1 mg) pro kg Körpergewicht.
- Inhixa wird zu Beginn der Dialysesitzung über den Schlauch eingeleitet, der vom Körper wegführt (arterieller Schenkel). Diese Menge ist in der Regel für eine 4-stündige Sitzung ausreichend. Bei Bedarf kann Ihr Arzt Ihnen jedoch eine zusätzliche Dosis von 50 bis 100 IE (0,5 bis 1 mg) pro kg Körpergewicht, geben.

### Wechsel der Antikoagulationsbehandlung

- *Wechsel von Inhixa zu Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin)*  
Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchführen zu lassen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Inhixa entsprechend zu beenden ist.
- *Wechsel von Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), zu Inhixa*  
Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchführen zu lassen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Inhixa entsprechend zu beginnen ist.
- *Wechsel von Inhixa zur Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans (z. B. Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)*  
Beenden Sie die Anwendung von Inhixa. Beginnen Sie mit der Einnahme des direkten oralen Antikoagulans 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt, zu dem Sie üblicherweise die nächste Spritze Inhixa erhalten hätten; dann führen Sie die Behandlung wie üblich fort.
- *Wechsel von der Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans zu Inhixa*  
Beenden Sie die Einnahme des direkten oralen Antikoagulans. Beginnen Sie die Behandlung mit Inhixa frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis des direkten oralen Antikoagulans.

### Wenn Sie eine größere Menge von Inhixa angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie zu viel oder zu wenig von Inhixa angewendet haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, auch wenn es keinerlei Anzeichen für ein Problem gibt. Wenn ein Kind sich Inhixa versehentlich gespritzt oder es verschluckt hat, bringen Sie das Kind unverzüglich zur Notaufnahme eines Krankenhauses.

### Wenn Sie die Anwendung von Inhixa vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie sich nicht am gleichen Tag die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Ein Tagebuch kann Ihnen dabei helfen sicherzustellen, dass Sie keine Dosis versäumen.

## **Wenn Sie die Anwendung von Inhixa abbrechen**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung von Inhixa fortsetzen, bis Ihr Arzt entscheidet, diese zu beenden. Wenn Sie die Anwendung abbrechen, könnte bei Ihnen ein Blutgerinnsel entstehen, was sehr gefährlich sein kann.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie andere vergleichbare Antikoagulanzien (Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln) kann auch Inhixa zu Blutungen führen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. In einigen Fällen kann die Blutung nicht offensichtlich sein.

Bei jeder auftretenden Blutung, die nicht von selbst aufhört oder wenn Sie Anzeichen von übermäßiger Blutung (außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung) wahrnehmen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Sie unter genauer Beobachtung zu halten oder Ihr Arzneimittel zu ändern.

Beenden Sie die Anwendung von Inhixa und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie ein Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (wie Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Mundes, des Rachens oder der Augen) bemerken.

Beenden Sie die Anwendung von Enoxaparin und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Ein roter, schuppiger, großflächiger Ausschlag mit Pusteln und Bläschen, begleitet von Fieber. Die Symptome treten gewöhnlich zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

Sie sollten Ihren Arzt umgehend informieren,

- wenn Sie ein Anzeichen für eine Blockierung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel haben wie:
  - krampfartige Schmerzen, Rötungen, Wärme oder Schwellungen in einem Ihrer Beine – dies sind Symptome von tiefen Venenthrombosen,
  - Atemnot, Brustschmerzen, Ohnmacht und Bluthusten – dies sind Symptome einer Lungenembolie,
- wenn Sie einen schmerhaften Ausschlag mit dunkelroten Flecken unter der Haut, die auf Druck nicht verschwinden, haben.

Ihr Arzt kann Sie auffordern, eine Blutuntersuchung durchführen zu lassen, um Ihre Blutplättchenzahl zu kontrollieren.

## **Vollständige Aufzählung möglicher Nebenwirkungen**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blutungen
- Erhöhte Leberenzymwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Sie bekommen schneller blaue Flecken als üblich. Dies könnte infolge eines Problems in Ihrem Blut mit verminderter Blutplättchenanzahl auftreten.
- Rosa Hautflecken. Diese treten mit größerer Wahrscheinlichkeit in dem Bereich auf, in den Inhixa gespritzt wurde.
- Hautausschlag (Nesselsucht, Urtikaria)

- Juckende, rote Haut
- Blutergüsse oder Schmerzen an der Injektionsstelle
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Hohe Blutplättchenzahl im Blut
- Kopfschmerzen

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Plötzliche starke Kopfschmerzen. Diese könnten auf eine Hirnblutung hinweisen.
- Gefühl von Spannung und Völle im Magen: Möglicherweise haben Sie eine Magenblutung.
- Große, rote, unregelmäßig geformte Hautmale mit oder ohne Blasen
- Hautreizung (lokale Reizung)
- Gelbfärbung der Haut oder Augen und einen dunkleren Urin. Dies könnten Anzeichen von Leberproblemen sein.

**Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Schwere allergische Reaktionen. Mögliche Anzeichen hierfür sind: Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- Erhöhte Kaliumspiegel im Blut. Dies tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit Nierenproblemen oder Zuckerkrankheit auf. Ihr Arzt kann dies mithilfe einer Blutuntersuchung überprüfen.
- Eine Zunahme der Zahl der weißen Blutzellen, auch eosinophile Blutkörperchen genannt. Ihr Arzt kann dies durch eine Blutuntersuchung feststellen.
- Haarausfall
- Osteoporose (eine Krankheit bei der häufiger Knochenbrüche auftreten) nach Anwendung über einen längeren Zeitraum
- Kribbeln, Gefühllosigkeit und Muskelschwäche (insbesondere in den unteren Körperregionen), wenn Sie sich einer Lumbalpunktion unterzogen oder ein Spinalanästhetikum erhalten haben.
- Verlust der Blasen- oder Darmkontrolle (d. h., wenn Sie den Gang zur Toilette nicht kontrollieren können)
- Verhärtung oder „Knötchen“ an der Injektionsstelle

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen**. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Inhixa aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

**Nach Anbruch**

Die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Lösung wurde für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach dem Öffnen nicht länger als 28 Tage bei maximal 25 °C aufbewahrt werden. Ansonsten unterliegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der Verantwortung des Anwenders.

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml) Infusionslösung oder 5 % Glucose  
Injektionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern eine mikrobielle Kontamination nicht durch die Vorgehensweise bei der Verdünnung ausgeschlossen wurde. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: ein verändertes Aussehen der Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Inhixa enthält

- Der Wirkstoff ist: Enoxaparin-Natrium.  
Jeder ml enthält 10.000 IE (100 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Eine Durchstechflasche (3,0 ml) enthält 30.000 IE (300 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Eine Durchstechflasche (5,0 ml) enthält 50.000 IE (500 mg) Enoxaparin-Natrium.  
Eine Durchstechflasche (10,0 ml) enthält 100.000 IE (1000 mg) Enoxaparin-Natrium.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Benzylalkohol (siehe Abschnitt 2) und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Inhixa aussieht und Inhalt der Packung

3 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und weißer Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Erhältlich in Packungen zu je 1 Durchstechflasche.

5 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und grauer Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Erhältlich in Packungen zu je 5 Durchstechflaschen.

10 ml Lösung in einer klaren, farblosen Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit Injektionsstopfen aus Gummi und weißer Schutzkappe aus Aluminium/Kunststoff in einer Kartonschachtel.

Erhältlich in Packungen zu je 1 und 5 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskyalaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Niederlande

### Hersteller

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Chełmska 30/34  
00-725 Warschau

Polen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatris Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

**Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.