

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparinenatrium 2.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 20 mg) in 0,2 ml water voor injecties.

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.

Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.

Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.

- Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.

Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.

Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.

- Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
- Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparinatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en mag niet langs deze weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparinenatrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparinenatrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparinenatrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparinenatrium om de IV toegang vrij te maken van het geneesmiddel. Enoxaparinenatrium kan veilig toegediend worden met een normale natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Bij gebruik van een voorgevulde spuit enoxaparinenatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) moet het teveel aan volume worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z.

met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties) zoals volgt:

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht [kg]	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml [ml]
	IE	[mg]	
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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinenaatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinenaatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalised Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenaatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenaatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenaatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merk geneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenaatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenaatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenaatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparotide natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinenaatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinenatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinenatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinenatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinenatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinenatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinenatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinenatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale

katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparinatrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die

enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparinenatrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bleedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals: systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac andere trombolitica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
 - Dextran 40
 - systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder PE, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinatrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinatrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak^b:</i> Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaanklas se	Profylaxe bij chirurgisch e patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocyto se^ß <i>Vaak:</i> Trombocy -topenie	<i>Soms:</i> Trombocy -topenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytos e^ß <i>Vaak:</i> Trombocytop enie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytop enie	<i>Soms:</i> Trombocytop enie	<i>Vaak:</i> Trombocytose^ß Trombocytopen ie <i>Zeer zelden:</i> Immuno- allergische trombocytopen ie

^ß: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Bijlage V.

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenaatrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenaatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenaatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium indien de enoxaparinenaatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenaatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenaatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenaatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenaatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedsomloop. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparinenaatrium. Wanneer enoxaparinenaatrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparinenaatrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008
 #p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; p=0,001) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; p=0,02. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), p=0,01]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)

• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak			
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002			

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinenaatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder PE gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinenaatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombintijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinenaatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparinenaatrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparinenaatrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenaatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie (DVT en/of PE)			
*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren:			
- enoxaparinenaatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)			
- enoxaparinenaatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinenaatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	

	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen hetzij SC enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het

schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenatrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond. In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparinenatrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparinenatrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparinenatrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparinenatrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinenatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinenatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinenatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinenatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinenatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met een lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenaatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenaatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenaatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenaatrium leek vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenaatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenaatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en met 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatietests van lymfocytcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparinenatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Niet mengen met andere geneesmiddelen.

IV (bolus)injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Enoxaparinenatrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,2 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een blauwe polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 1, 2, 6, 10, 20 en 50 voorgevulde spuit(en)
- 2, 6, 10, 20, 50 en 90 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 6, 10 en 20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 6 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

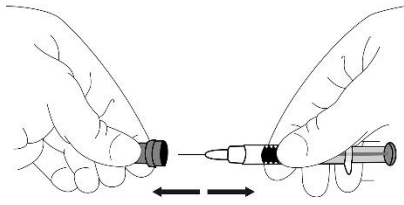
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

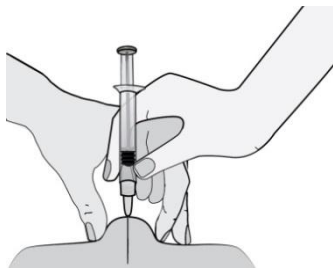


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooï gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermmer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien

hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

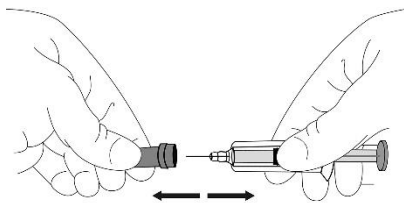
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.



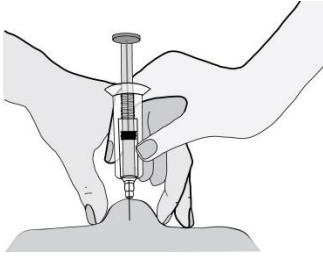
Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

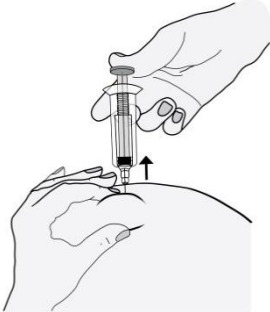
- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de

volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Passive naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde 'subcutane injectie'), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

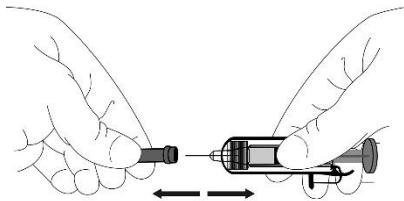
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

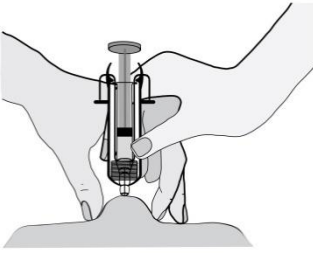


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

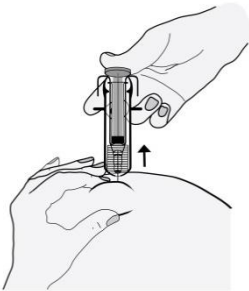
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklikt is.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met handmatig geactiveerde naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een handmatig geactiveerde naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

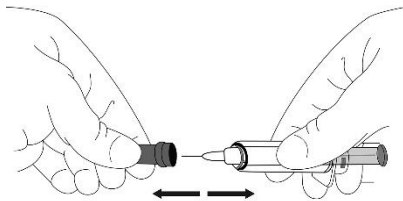
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

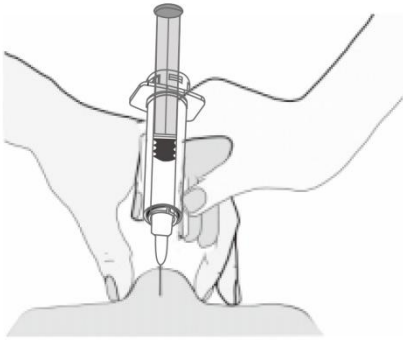


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



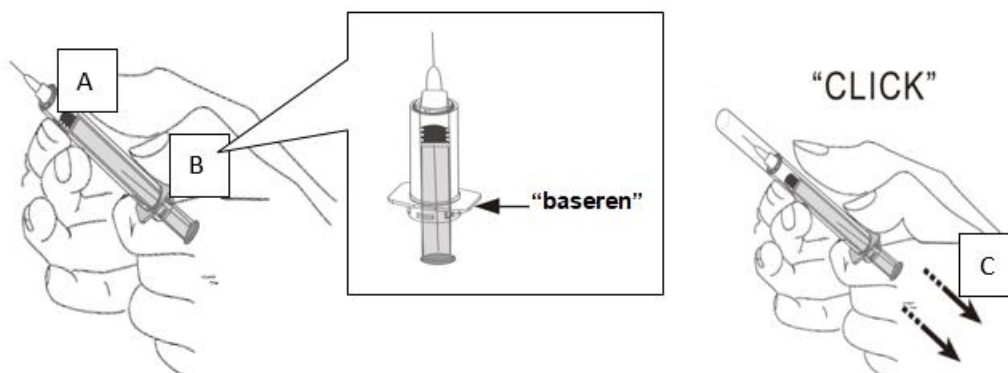
8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Houd de slang van de injectiespuit stevig vast met één hand (A). Houd met de andere hand de basis, "vleugels" van de spuit (B) vast en trek aan de basis totdat u een klikgeluid hoort (C). Nu is de gebruikte naald volledig beschermd.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 4.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 40 mg) in 0,4 ml water voor injecties.

Enoxaparinenaatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.

Behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.

Preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.

Acuut coronair syndroom:

- als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
- als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinenaatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinenaatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.

Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinenaatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.

Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinenaatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.

- Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinenaatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparinenaatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinenaatrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinenaatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinenaatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinenaatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinenaatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinenaatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antiplatelet therapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.

Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.

Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenaatrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antiplatelet therapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinenaatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.

- Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
- Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparinenaatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenaatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

Indicatie	Doseringschema
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en mag niet langs deze weg worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via SC injectie.

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparinenatrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddelaangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparinenatrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparin enatrium om de IV toegang vrij te maken van het geneesmiddel. Enoxaparin enatrium kan veilig toegediend worden met een normale natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Bij gebruik van een voorgevulde spuit enoxaparin enatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) moet het teveel aan volume worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml). Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparin enatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 5% glucose in water voor injecties) zoals volgt:

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenatrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml
	30 IE/kg (0,3 mg/kg)		
[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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinenatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinenatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparine natrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biological. Om het terugvinden van de herkomst van biological te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenaatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenaatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenaatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenaatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparotide natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinenaatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinenatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinenatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinenatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparine natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparine natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparine natrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale

katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinenaatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinenaatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinenaatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinenaatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur na verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenaatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinenaatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenaatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenaatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te

verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinatrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een dosisaanpassing aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bleedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de

kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin en natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin en natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin en natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
 - Dextran 40
 - systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin en natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinatrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinatrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniale bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van medicinale producten geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklas se	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak^b:</i> Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaan/ systeem	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Vaak:</i> Trombocytose^β Trombocytopenie <i>Zeer zelden:</i> Immuno-allergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparin natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparin natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparin natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparin natrium indien de enoxaparin natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparin natrium kan worden toegediend indien de enoxaparin natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparin natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparin natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparinenatrium.

Wanneer enoxaparinenatrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparinenatrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008 [#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparin natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombintijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparin natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparin natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparin natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparin natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparin natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van VTE	70 (4,9%)	33 (7,4%)	22 (4,2%)	10 (2,5%)	1 (7,1%)	4 (10,3%)	23 (5,4%)

	(3,8%– 6,0%)	(5,0%– 9,9%)	(2,5%– 5,9%)	(0,9%– 4,0%)	(0%– 22,6%)	(0,3%– 20,2%)	(3,2%– 7,5%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen hetzij SC enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinenaatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenaatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinenaatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenaatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinenaatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinenaatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisebepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinenaatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenaatrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenaatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenaatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenaatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenaatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium leek vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en met 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie-test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie-test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparinenatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Inhixa mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Intraveneuze (bolus) injectie uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie

Enoxaparine natrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,4 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een gele polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 en 50 voorgevulde spuiten
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 en 90 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

- 2, 6, 10, 20 en 50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 6 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming toedienen

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

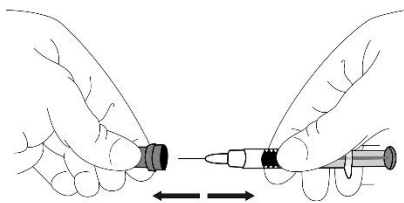
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer om te zien of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw abdomen buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

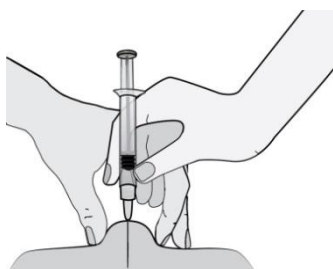


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooï gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien

hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

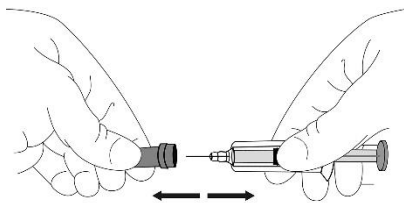
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

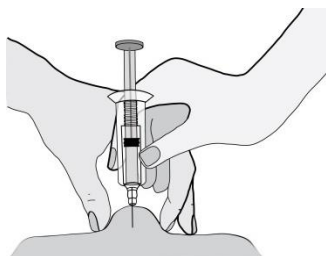


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

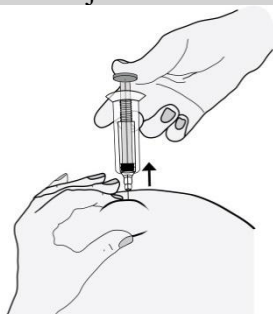
Houd de huid vast in die plooï gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik.. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

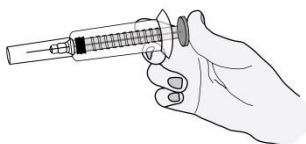
- 9) Verwijder de naald door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



- 11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbescherming.

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Passive naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken.

Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde 'subcutane injectie'), kunt u pijn en blauwe plekken op de

injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

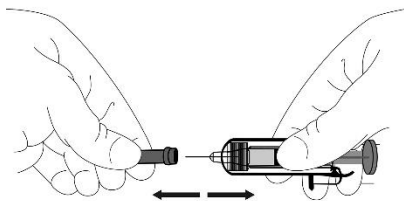
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en of de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet. uiterlijk ervan opmerkt.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

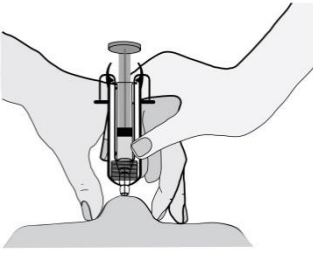


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

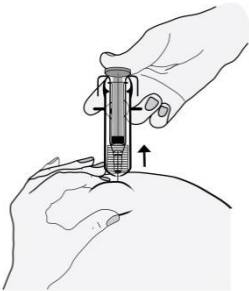
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert het medicinaal product in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklemt is.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met manueel geactiveerde naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een manueel geactiveerde naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit medicinaal product aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

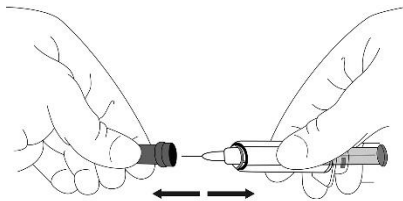
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

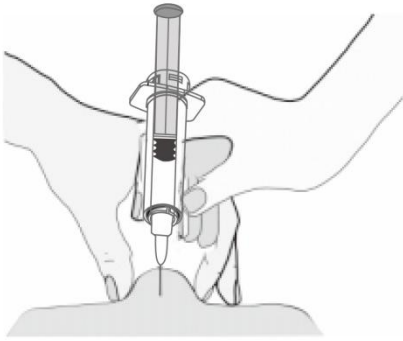


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.

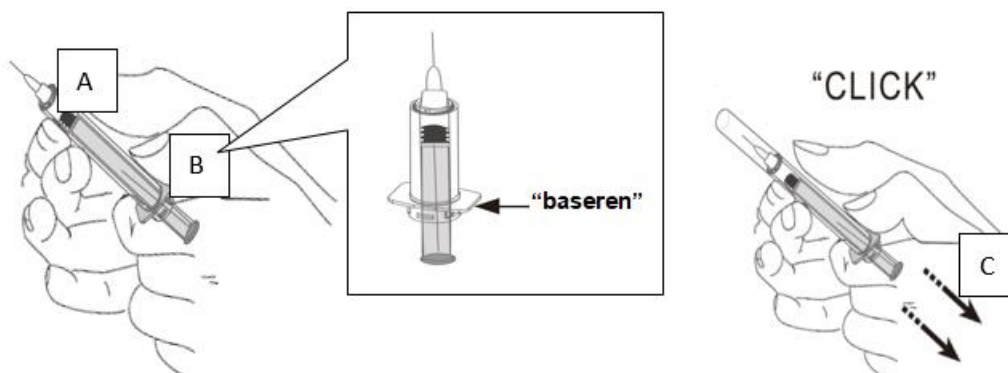


- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert het medicinaal product in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Houd de slang van de injectiespuit stevig vast met één hand (A). Houd met de andere hand de basis, "vleugels" van de spuit (B) vast en trek aan de basis totdat u een klinkgeluid hoort (C). Nu is de gebruikte naald volledig beschermd.



- 11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparinenatrium 6.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 60 mg) in 0,6 ml water voor injecties.

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een tromboliticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparin natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.

Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.

Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparin natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.

- Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprophylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprophylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparin natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparin natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparin natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparin natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparin natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinenaatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinenaatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antiplatelet therapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.

Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.

Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenaatrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antiplatelet therapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinenaatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.

- Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
- Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparinenaatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenaatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor de bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

Indicatie	Doseringsschema
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van DVT en PE	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en mag niet langs deze weg toegediend worden.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via SC injectie.

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparinenatrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuit kan de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddelaangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuit met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuit met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparin natrium met andere geneesmiddel te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van het geneesmiddel.

Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met een normale natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparin natrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of een 5% glucose in water voor injecties) zoals volgt:

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht [kg]	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml [ml]
	IE	[mg]	
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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinenaatrium en orale anticoagulantia

- *Wissel tussen enoxaparinenaatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)*

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinenaatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinenaatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparinenaatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparinenaatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinenaatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinenaatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinenaatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenaatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinenaatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenaatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinenaatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinenaatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze medicinale producten verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoïde natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinenatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinenatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinenatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinenatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinenatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinenatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinenatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale

katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparin natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparin natrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparin natrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparin natrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur na verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparin natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparin natrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparin natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die

enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparinenatrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bleedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin en natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin en natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals: systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac andere trombolitica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin en natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
 - Dextran 40
 - systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin en natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinatrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinatrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en ‘Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen’ hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklas se	Profylaxe bij chirurgisc he patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandelin g bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandelin g bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak^b:</i> Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperito- neale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaankla sse	Profylaxe bij chirurgisc he patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocyt o-se^β <i>Vaak:</i> Trombocy -topenie	<i>Soms:</i> Tromboc y-topenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytos e^β <i>Vaak:</i> Trombocyto penie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytop enie	<i>Soms:</i> Trombocyto penie	<i>Vaak:</i> Trombocytos e^β Trombocyto penie <i>Zeer zelden:</i> Immuno- allergische trombocyto penie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparine natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenatrium indien de enoxaparinenatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparin natrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparin natrium.

Wanneer enoxaparin natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparin natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008 [#] p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparin natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombintijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparin natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparin natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparin natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

		Enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie		298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)		13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)		11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)		9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)		2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
	VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparin natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparin natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428

Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen hetzij SC enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening

minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenatrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond. In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparinenatrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparinenatrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparinenatrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparinenatrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinenatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinenatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinenatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinenatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinenatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenaatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenaatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenaatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenaatrium leek vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenaatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenaatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en met 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenaatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro*

chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparinenaatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenaatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Inhixa mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

IV (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Enoxaparinenaatrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,6 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een oranje polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuit met naaldbeschermer
- 6, 10, 12, 20, 24 en 50 voorgevulde spuit met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 10 voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming.

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

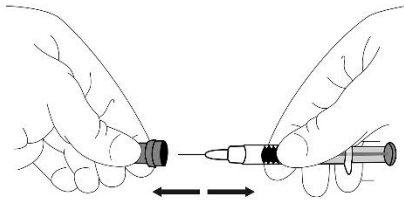
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw abdomen buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

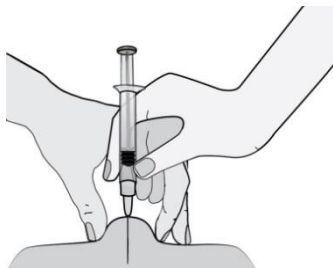


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooi gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien

hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

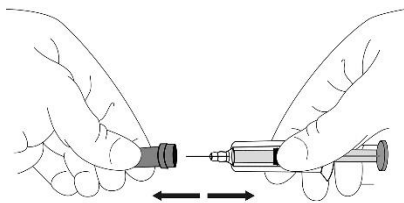
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw abdomen worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.



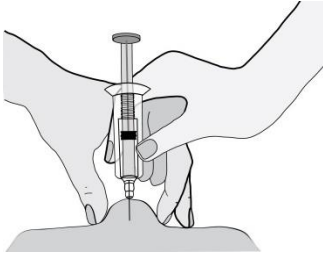
Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooï gedurende de injectie.

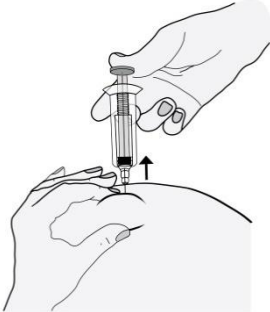
- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de

volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de naald door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Passive naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken.

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde 'subcutane injectie'), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

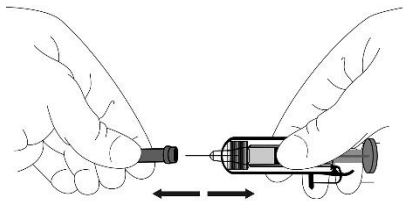
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De gevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de gevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de gevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De gevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

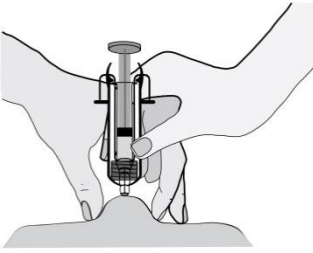


Druk niet op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de spuit in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

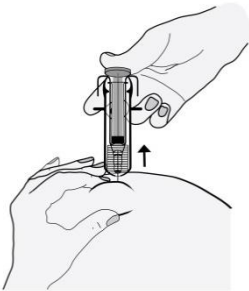
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklikt is.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met handmatig geactiveerde naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een handmatig geactiveerde naaldbeschermmer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

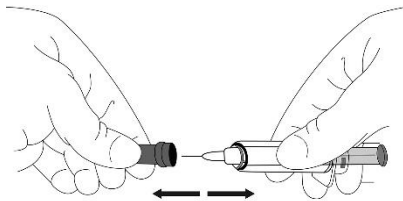
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

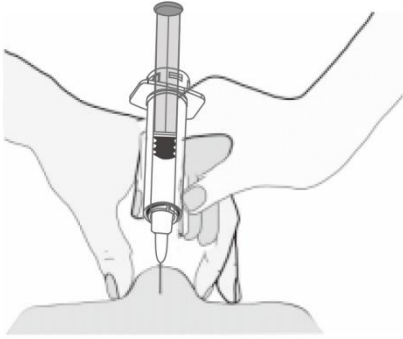


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



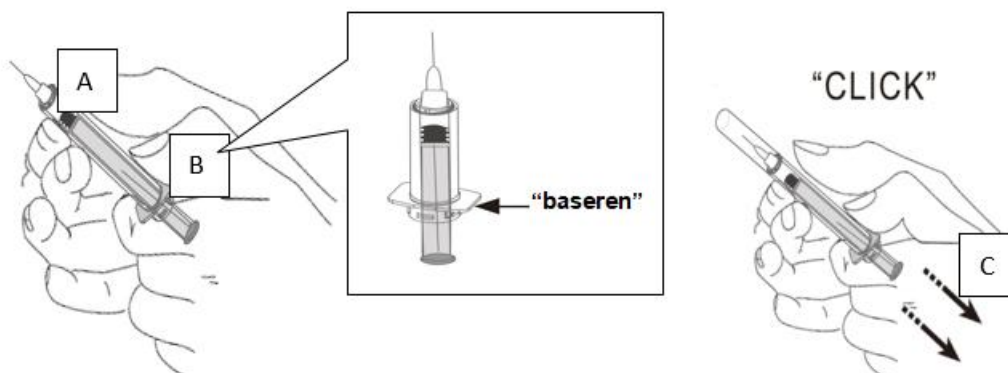
8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Houd de slang van de injectiespuit stevig vast met één hand (A). Houd met de andere hand de basis, "vleugels" van de spuit (B) vast en trek aan de basis totdat u een klikgeluid hoort (C). Nu is de gebruikte naald volledig beschermd.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparinenaatrium 8.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 80 mg) in 0,8 ml water voor injecties.

Enoxaparinenaatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.

profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.

behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.

verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.

preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.

acuut coronair syndroom:

- als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
- als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.

Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.

Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.

- Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprophylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprophylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinenatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinenatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antiplatelet therapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.

Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.

Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antiplatelet therapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinenatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.

- Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
- Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparinenatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

Indicatie	Doseringschema
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddel te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met een normale natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparinenaatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) het veel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties) zoals volgt:

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis	Te injecteren volume bij	
	30 IE/kg (0,3 mg/kg)	verdunning tot een	
		eindconcentratie van	
		300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	IE	[mg]	[ml]
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
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoïde natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinenatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinenatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinenatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinenatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinenatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinenatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinenatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale

katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparinatrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die

enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bleedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijniere onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere medicinale producten en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
 - Dextran 40
 - systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinatrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinatrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniële bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklas se	Profylaxe bij chirurgisc he patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandelin g bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandelin g bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorra gie^a <i>Zelden:</i> Retroperit o-neale hemorragi e	<i>Vaak:</i> Hemorragi e^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniële hemorragie, Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak^b:</i> Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperito- neale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniële hemorragie, Retroperito- neale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaankla sse	Profylaxe bij chirurgisc he patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocyt o-se^β <i>Vaak:</i> Tromboc y-topenie	<i>Soms:</i> Tromboc y-topenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocyto se^β <i>Vaak:</i> Trombocyto- penie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocyto -penie	<i>Vaak:</i> Trombocytos e^β Trombocyto- penie <i>Zeer zelden:</i> Immuno- allergische trombocyto- penie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparin natrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparin natrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparin natrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparin natrium indien de enoxaparin natrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparin natrium kan worden toegediend indien de enoxaparin natrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparin natrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparin natrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenaatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedsomloop. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparinenaatrium. Wanneer enoxaparinenaatrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparinenaatrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008
 #p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; p=0,001) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; p=0,02. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), p=0,01]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak			
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002			

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparinatrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparinatrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie			
*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren:			
- enoxaparinatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)			
- enoxaparinatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428

Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen hetzij SC enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening

minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond. In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparinatrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparinatrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparinatrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparinatrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenaatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenaatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenaatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenaatrium leek vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenaatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenaatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en met 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatietests van lymfomacellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparinenatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

IV (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Enoxaparinenatrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,8 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een rode polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuit met naaldbeschermer
- 6, 10, 12, 20, 24 en 50 voorgevulde spuit met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 10 voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming.

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

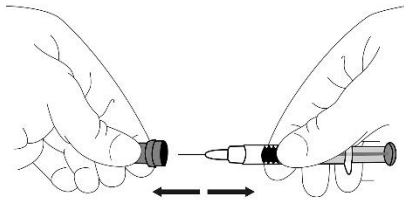
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

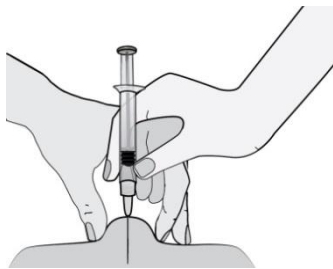


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooï gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming.

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermmer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien

hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

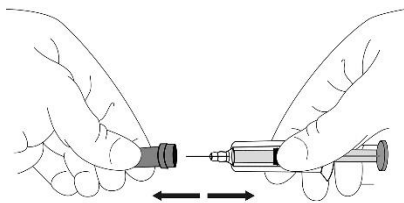
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.



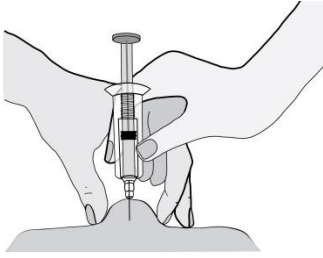
Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooï gedurende de injectie.

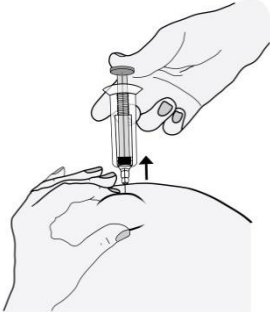
- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de

volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. DZo injecteert u het eneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf een toedienen van injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbescherming.

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Passive naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde 'subcutane injectie'), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

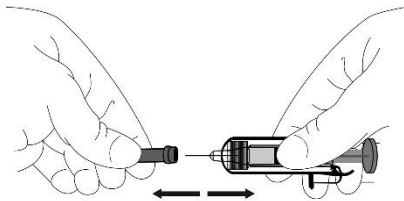
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

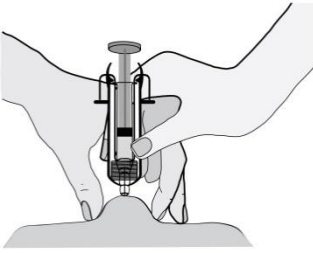


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

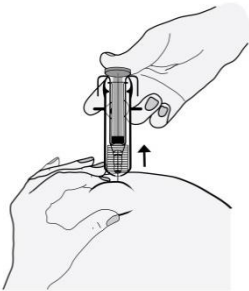
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklikt is.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met handmatig geactiveerde naaldbescherming.

Aan de voorgevulde spuit is een handmatig geactiveerde naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

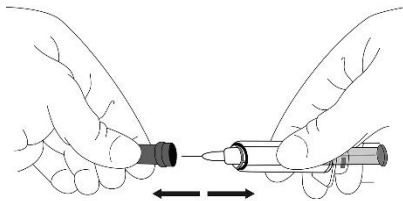
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

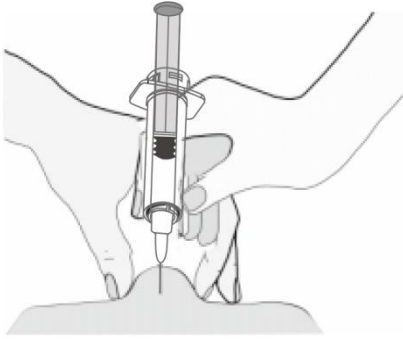


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



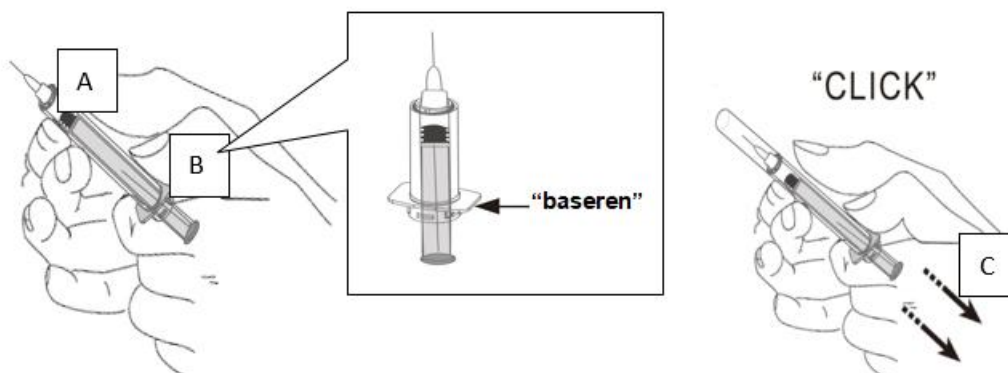
8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik.. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Houd de slang van de injectiespuit stevig vast met één hand (A). Houd met de andere hand de basis, "vleugels" van de spuit (B) vast en trek aan de basis totdat u een klikgeluid hoort (C). Nu is de gebruikte naald volledig beschermd.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10.000 IE/ml (100 mg/ml) oplossing voor injectie

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparinenatrium 10.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 100 mg) in 1 ml water voor injecties.

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.

profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.

behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.

verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.

preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.

acuut coronair syndroom:

- als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
- als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.

Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.

Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.

- Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
- Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal

6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.

Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.

Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur SC wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee SC doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een trombolyticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.

- Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
- Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra SC dosis enoxaparinatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële IV bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) SC om de 12 uur (maximaal 7.500 IE

[75 mg] alleen voor elk van de eerste twee SC doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] SC voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder 'nierinsufficiëntie' en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

- **Ernstige nierinsufficiëntie**

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen IV initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via SC injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige IV bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. NB: door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.

Voor IV injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparinenaatrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddel te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met een normale natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparinenaatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste SC injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties) zoals volgt:

Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via IV lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht [kg]	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml [ml]
	IE	[mg]	
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
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoïde natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

- *Hemorragie*

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

- *Laboratoriumtests*

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinatrium te controleren.

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van

enoxaparinenatrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinenatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinenatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinenatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinenatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur na verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinenatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te

verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinatrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparinatrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bleedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de

kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparine natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
 - Dextran 40
 - systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparine natrium was 4.000 IE (40 mg) SC eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) SC eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinatrium een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniale bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel- aandoening en	<i>Ze</i> er vaak: Hemorragie^a <i>Zelden</i> : Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak</i> : Hemorragie^a	<i>Ze</i> er vaak: Hemorragie^a <i>Soms</i> : Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak^b</i> : Hemorragie	<i>Vaak</i> : Hemorragie^a <i>Zelden</i> : Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak</i> : Hemorragie^a <i>Soms</i> : Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaanklas se	Profylaxe bij chirurgisc he patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	Ze er vaak: Trombocyto- se^β <i>Vaak:</i> Trombocy- topenie	<i>Soms:</i> Trombocy- topenie	Ze er vaak: Trombocytos e^β <i>Vaak:</i> Trombocyto- penie	<i>Niet bekend:</i> Trombocyto- penie	<i>Soms:</i> Trombocyto- penie	<i>Vaak:</i> Trombocytos e^β Trombocyto- penie <i>Ze</i> er zelden: Immuno- allergische trombocyto- penie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenaatrium na IV, extracorporale of SC toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenaatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame IV injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenaatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium indien de enoxaparinenaatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenaatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenaatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenaatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenaatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedsomloop. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparinenaatrium.

Wanneer enoxaparine natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags SC of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparinenaatrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008		

#p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) SC, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags SC of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) SC) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak			
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002			

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur SC, of (iii) heparine IV bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparinatrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparinatrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)	Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie			
*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren:			
- enoxaparinatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)			
- enoxaparinatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428

Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen hetzij SC enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of IV niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%). Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de SC injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De SC injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur

vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenaatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinenaatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenaatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinenaatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinenaatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinenaatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinenaatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na SC injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de SC injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele SC toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een IV bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) SC om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde SC toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde SC toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na SC injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie

normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinatrium leek vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele IV dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele SC dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse SC toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en met 10 mg/kg/dag in de 26-weekse SC en IV toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie-test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie-test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met SC doses van enoxaparinenatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij SC doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Inhixa mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Intraveneuze (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Enoxaparinenatrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 en 90 voorgevulde spuiten
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 6, 10, 12, 20, 24 en 50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

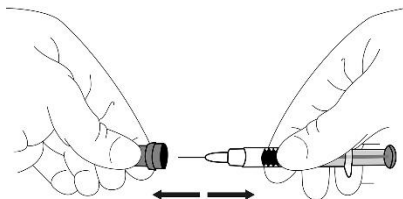
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor gebruik.



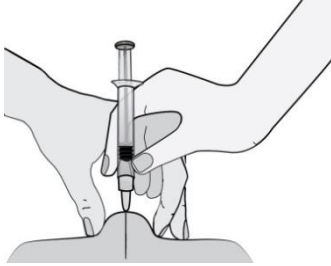
Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u

injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **sprit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooi gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **sprit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

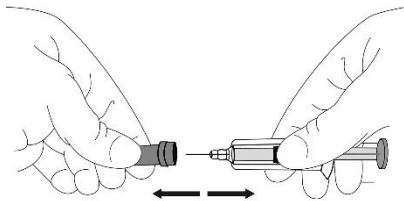
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit medicinaal product niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

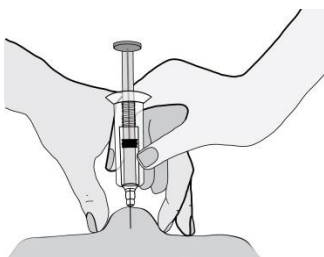


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

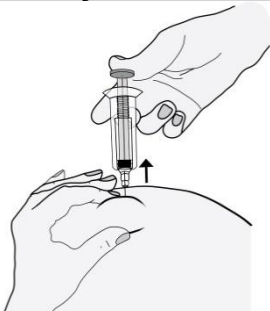
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buit. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

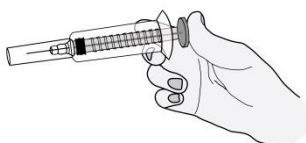
9) Verwijder de naald door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Passive naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddelaan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde 'subcutane injectie'), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik

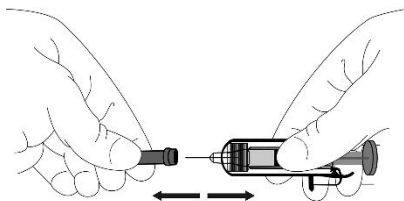
- dan een andere spuit.
- Gebruik dit medicinaal product niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

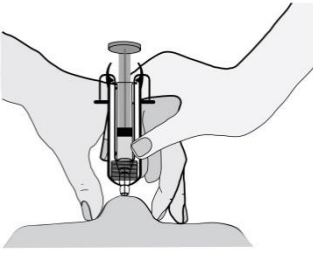


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

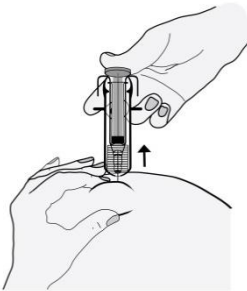
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklemt is.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met handmatig geactiveerde naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een handmatig geactiveerde naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken.

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de

injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

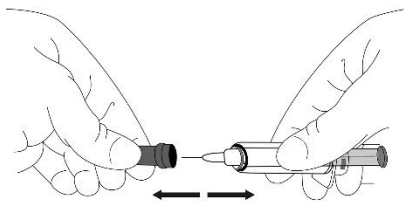
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren. geneesmiddel
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

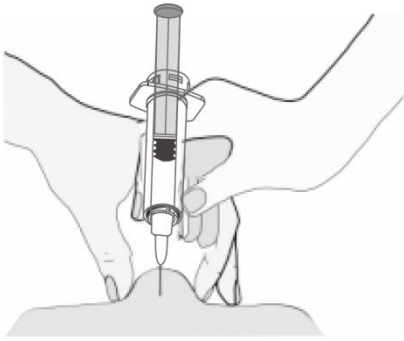


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

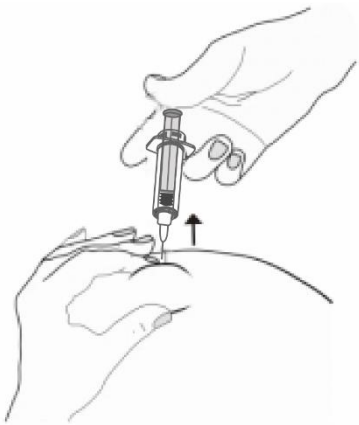
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



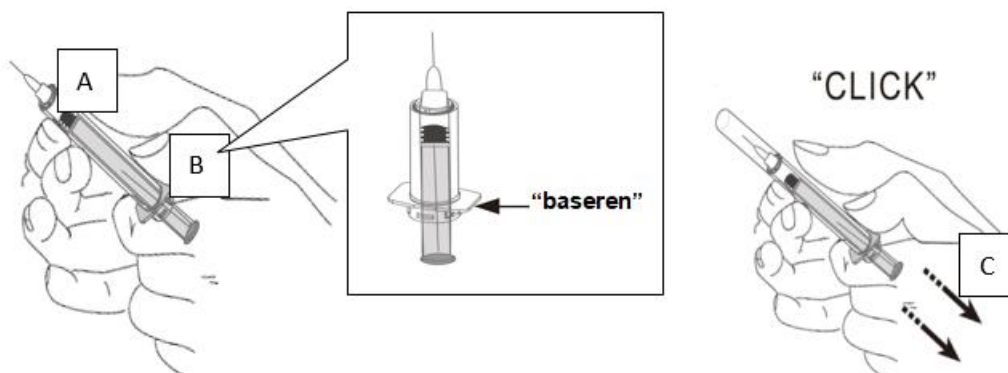
8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Houd de slang van de injectiespuit stevig vast met één hand (A). Houd met de andere hand de basis, "vleugels" van de spuit (B) vast en trek aan de basis totdat u een klinkgeluid hoort (C). Nu is de gebruikte naald volledig beschermd.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparinenatrium 12.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 120 mg) in 0,8 ml water voor injecties.

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een tromboliticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan subcutaan worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen verschijnen, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via subcutane injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium een eenmalige intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur subcutaan wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee subcutane doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra subcutane dosis enoxaparinatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële intraveneuze bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subcutaan om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee subcutane doses, gevolgd door 75 IE/kg

[0,75 mg/kg] subcutaan voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder 'nierinsufficiëntie' en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) subcutaan eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) intraveneuze bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen intraveneuze initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via subcutane injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige intraveneuze bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparinenaatrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. Door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een intraveneuze bolus onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.

Voor intraveneuze injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparinenaatrium moet via een intraveneuze lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddel te voorkomen, moet de gekozen intraveneuze toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de intraveneuze bolusinjectie met enoxaparine natrium om de intraveneuze toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparinenaatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de intraveneuze lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste subcutane injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml [0,9%] voor injectie of 5% glucose in water voor injecties) als volgt:

Een oplossing van 30 ml moet met een spuit uit de infuuszak worden opgetrokken en de oplossing moet worden afgevoerd. De volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium moet worden geïnjecteerd in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. De inhoud van de infuuszak moet voorzichtig worden gemengd. Daarna moet het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit worden opgetrokken voor toediening in de intraveneuze lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via intraveneuze lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht		Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml [ml]
[kg]	IE		[mg]	
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
140	4.200		42	14
145	4.350		43,5	14,5
150	4.500		45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinenaatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinenaatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinenaatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinenaatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinenaatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinenaatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinenaatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinenaatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenaatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinenaatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenaatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinenaatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinenaatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op

een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenaatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenaatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenaatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenaatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenaatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenaatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenaatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoïde natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatiетijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparinenatrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinenatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakheid in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinenatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinenatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinenatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinenatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bleedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bleedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bleedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparinenatrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bleedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bleedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin natrium:

Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40
- systemische glucocorticoiden.

Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinatrium was 4.000 IE (40 mg) subcutaan eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subcutaan eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg

(1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparin natrium een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfilteerde en pijnlijke erythematuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling. Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwellen, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniale bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak</i> ^b : Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaanklas- se	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose ^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose ^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Vaak:</i> Trombocytose ^β Trombocytopenie <i>Zeer zelden:</i> Immuno-allergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenaatrium na intraveneuze, extracorporale of subcutane toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenaatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame intraveneuze injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenaatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium indien de enoxaparinenaatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenaatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenaatrium, maar zelfs met hoge doses protamine

wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparinenatrium. Wanneer enoxaparinenatrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags subcutaan of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparinenatrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	Placebo eenmaal daags SC n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)

Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008

[#]p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags subcutaan of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; p=0,001) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; p=<0,001). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) subcutaan) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; p=0,02. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), p=0,01]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo n (%)

Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparin natrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan, (ii) enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur subcutaan, of (iii) heparine intraveneuze bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparin natrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparin natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparin natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparin natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags subcutaan n (%)	Heparine aPTT aangepaste intraveneuze behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie

*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingen verschillen voor totale VTE waren:

- enoxaparin natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)
- enoxaparin natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer	

						overgestapt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij subcutaan enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of intraveneuze niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparinenaatrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%).

Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de subcutane injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparinenaatrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) intraveneus plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan gevolgd door een subcutane injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel intraveneus niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparinenaatrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De

subcutane injecties met enoxaparinatrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparinatrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparinatrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste subcutane toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparinatrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparinatrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparinatrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparinatrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinenatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde subcutane toediening en na enkele intraveneuze toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na subcutane injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de subcutane injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele subcutane toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde subcutane toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde subcutane toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken. De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde subcutane toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na subcutane toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na subcutane injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) intraveneus infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele subcutane dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium leek vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele intraveneuze dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde subcutane dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij subcutane dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele subcutane dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse subcutane toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en met 10 mg/kg/dag in de 26-weekse subcutane en intraveneuze toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatietests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met subcutane doses van enoxaparinenatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij subcutane doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Intraveneuze (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Enoxaparinenatrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,8 ml oplossing in: een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een paarse polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 2, 10 en 30 voorgevulde spuiten
- 10 en 30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPUIT

Zelf toedienen van een injectie mInhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

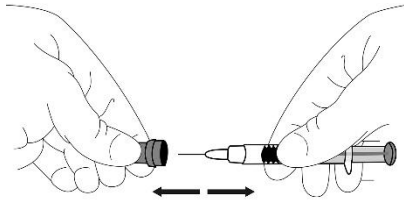
Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.

- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

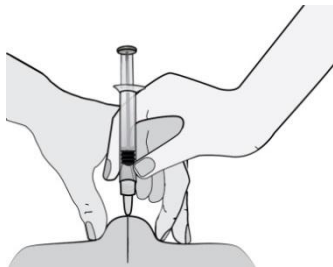


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooï gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.

- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

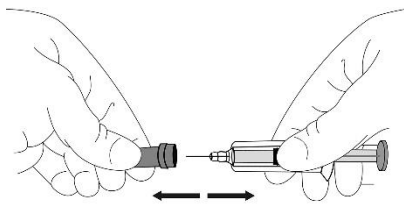
Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.

- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

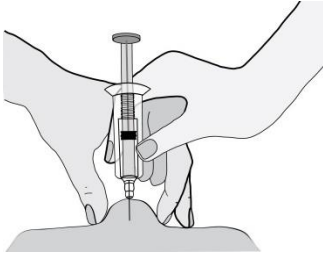


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

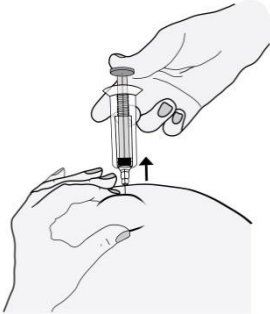
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



- 11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparinenatrium 15.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 150 mg) in 1 ml water voor injecties.

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectie).
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
- als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
- als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprophylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprophylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan subcutaan worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinenatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinenatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via subcutane injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium een eenmalige intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur subcutaan wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee subcutane doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinenatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra subcutane dosis enoxaparinenatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële intraveneuze bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subcutaan om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee subcutane doses, gevolgd door 75 IE/kg [0,75 mg/kg] subcutaan voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder ‘nierinsufficiëntie’ en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

Indicatie	Doseringsschema
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) subcutaan eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) intraveneuze bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen intraveneuze initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparinenatrium toegediend via subcutane injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige intraveneuze bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik is klaar voor onmiddellijk gebruik.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van ampullen of multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparinenaatrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontvlucht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. Door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

Opmerking voor de voorgevulde spuiten met een automatisch veiligheidssysteem: Het veiligheidssysteem treedt in werking aan het einde van de injectie (zie de instructies in rubriek 6.6).

In geval van zelftoediening moet de patiënt worden aangeraden om de instructies te volgen die in de bijsluiter staan. De bijsluiter zit in de verpakking van dit geneesmiddel.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een intraveneuze bolus onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.

Voor intraveneuze injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparinenaatrium moet via een intraveneuze lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparinenaatrium met andere geneesmiddel te voorkomen, moet de gekozen intraveneuze toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucose in water voor injecties voor en na de intraveneuze bolusinjectie met enoxaparine natrium om de intraveneuze toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparinenaatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de intraveneuze lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste subcutane injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml [0,9%] voor injectie of 5% glucose in water voor injecties) als volgt:

Een oplossing van 30 ml moet met een spuit uit de infuuszak worden opgetrokken en de oplossing moet worden afgevoerd. De volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium moet worden geïnjecteerd in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. De inhoud van de infuuszak moet voorzichtig worden gemengd. Daarna moet het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit worden opgetrokken voor toediening in de intraveneuze lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via intraveneuze lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml [ml]
	30 IE/kg (0,3 mg/kg)		
[kg]	IE	[mg]	
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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn:

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinenatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinenatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinenatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinenatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinenatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinenatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinenatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinenatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinenatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

Bij doses gebruikt voor profylaxe

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinenatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

Bij doses gebruikt voor behandeling

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinenatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinenatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoïde natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatielijktijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinenatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

In geval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakheid in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinenatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinenatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinenatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparin enatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bloedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparinenatrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin en natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin en natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin en natrium:

Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:

- trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40
- systemische glucocorticoiden.

Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin en natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinatrium was 4.000 IE (40 mg) subcutaan eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subcutaan eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg

(1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparin natrium een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfilteerde en pijnlijke erythematuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.
Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak</i> ^b : Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniele hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaankla sse	Profylaxe bij chirurgisc he patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocyt o-se ^β <i>Vaak:</i> Trombocy -topenie	<i>Soms:</i> Tromboc y-topenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytos e ^β <i>Vaak:</i> Trombocyto- penie	<i>Niet bekend:</i> <i>Trombocytopenie</i>	<i>Soms:</i> Trombocyto- penie	<i>Vaak:</i> Trombocytose ^β Trombocyto- penie <i>Zeer zelden:</i> Immuno- allergische trombocyto- penie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschuiven en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenaatrium na intraveneuze, extracorporale of subcutane toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenaatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame intraveneuze injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenaatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium indien de enoxaparinenaatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenaatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenaatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenaatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenaatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenaatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparinenaatrium. Wanneer enoxaparinenaatrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags subcutaan of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparinenaatrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo eenmaal daags subcutaan n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008

#p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags subcutaan of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparinatrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparinatrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; $p=0,001$) en proximale DVT (enoxaparinatrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparinatrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparinatrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparinatrium (4.000 IE (40 mg) subcutaan) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparinatrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparinatrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparinatrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; $p=0,02$. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), $p=0,01$]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden dat beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinenaatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinenaatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan, (ii) enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur subcutaan, of (iii) heparine intraveneuze bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinenaatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparinenaatrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparinenaatrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenaatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags subcutaan n (%)	Heparine aPTT aangepaste intraveneuze behandeling n (%)
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie

*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren:

- enoxaparinenaatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)
- enoxaparinenaatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinenaatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van VTE	70 (4,9%)	33 (7,4%)	22 (4,2%)	10 (2,5%)	1 (7,1%)	4 (10,3%)	23 (5,4%)

	(3,8%– 6,0%)	(5,0%– 9,9%)	(2,5%– 5,9%)	(0,9%– 4,0%)	(0%– 22,6%)	(0,3%– 20,2%)	(3,2%– 7,5%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij subcutaan enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of intraveneus niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%).

Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de subcutane injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) intraveneus plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan gevolgd door een subcutane injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel intraveneus niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De subcutane injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste subcutane toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een intraveneuze bolus van 30 IE/kg

(0,3 mg/kg) enoxaparinenatrium indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparinenatrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparinenatrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparinenatrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinenatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinenatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinenatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinenatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparinenatrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparinenatrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde subcutane toediening en na enkele intraveneuze toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na subcutane injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de subcutane injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele subcutane toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde subcutane toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde subcutane toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na SC toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na subcutane injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) intraveneus infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele subcutane dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparin natrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparine natrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparin natrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparin natrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele intraveneuze dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde subcutane dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30- 48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij subcutane dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele subcutane dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparin natrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparin natrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse subcutane toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse subcutane en intraveneuze toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparin natrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfocellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro*

chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met subcutane doses van enoxaparinenaatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenaatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij subcutane doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

IV (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Enoxaparine natrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit

3 jaar

Geneesmiddel verdund met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties.

8 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in: een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een donkerblauwe polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Verpakkingen van:

- 2, 10 en 30 voorgevulde spuiten
- 10 en 30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK: VOORGEVULDE SPIJT

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

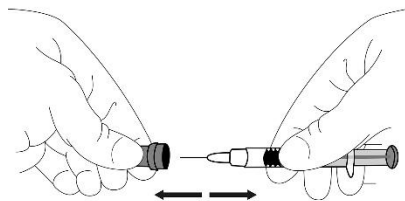
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.



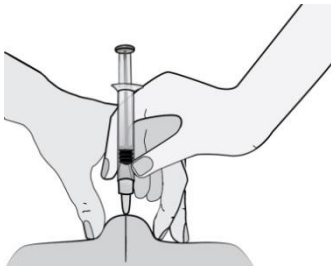
Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden

verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooï gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.

- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

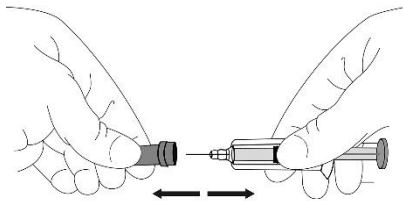
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en dat de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

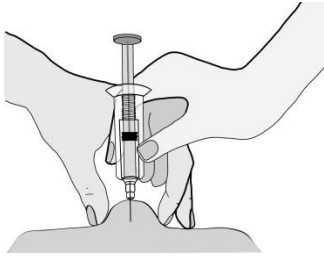


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

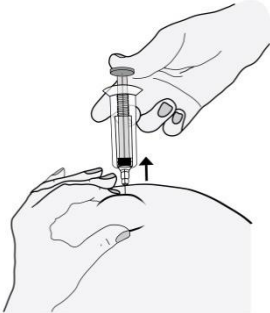
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat enoxaparinenatrium 30.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 300 mg) in 3,0 ml water voor injecties.

Elke ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparine natrium

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Benzylalcohol (45 mg in 3,0 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie (VTE).
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparin natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico. Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparin natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparin natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparin natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie.

De behandeling met enoxaparin natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparin natrium kan subcutaan worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (*vena iliaca*) trombose.

De behandeling met enoxaparin natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparin natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinenatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinenatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinenatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via subcutane injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen. Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium een eenmalige intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur subcutaan wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee subcutane doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinenatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra subcutane dosis enoxaparinenatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenatrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie paragraaf ‘Nierinsufficiëntie’ hieronder en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële intraveneuze bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subcutaan om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee subcutane doses, gevolgd door 75 IE/kg

[0,75 mg/kg] subcutaan voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder 'nierinsufficiëntie' en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) subcutaan eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) intraveneuze bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen intraveneuze initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Inhixa multidoseringsinjectieflacon bevat benzylalcohol en mag niet worden toegediend aan pasgeborenen en premature pasgeborenen (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via subcutane injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige intraveneuze bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij het gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontluicht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. Door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een intraveneuze bolus onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.

Voor intraveneuze injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een intraveneuze lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere medicinale producten. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere medicinale producten te voorkomen, moet de gekozen intraveneuze toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie of 5% glucose in water voor injecties voor en na de intraveneuze bolusinjectie met enoxaparine natrium om de intraveneuze toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) bij infusie of 5% glucose in water voor injecties.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling, het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de intraveneuze lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste subcutane injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of 5% glucose in water voor injecties): 30 ml van de oplossing moet met een spuit uit de infuuszak worden opgetrokken en de oplossing moet worden afgevoerd. Vervolgens moet de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium worden geïnjecteerd in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. De inhoud van de infuuszak moet voorzichtig worden gemengd. Daarna moet het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit worden opgetrokken voor toediening in de intraveneuze lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via intraveneuze lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht [kg]	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml [ml]
	IE	[mg]	
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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparine natrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparin natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparin natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparin natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparin natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparin natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op

een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's), benzylalcohol of andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4);
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten;
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

Omdat het product benzylalcohol bevat (zie rubriek 6.1), mag de formulering enoxaparine natrium in multidoseringsinjectieflacons niet worden toegediend bij pasgeborenen en premature pasgeborenen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparotide natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale

verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparinenatrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinenatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinenatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinenatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinenatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur na verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinenatrium als tromboprofylaxe.

Verstorende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenaatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenaatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bloedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenaatrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Enoxaparinenaatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenaatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenaatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Benzylalcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pasgeborenen ('gaspings'-syndroom) (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend welke minimumhoeveelheid benzylalcohol vergiftiging veroorzaakt. Benzylalcohol kan door een toegenomen risico van opeenhoping ook toxische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud. Toediening van grote hoeveelheden geneesmiddelen met benzylalcohol moet met gepaste voorzichtigheid gebeuren en bij patiënten met lever- of nierfalen en zwangere vrouwen alleen wanneer strikt noodzakelijk in verband met het risico van opeenhoping van benzylalcohol en de toxiciteit ervan (metabole acidose).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis binnen het aanbevolen dosisbereik, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac;
- andere trombolitica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparinenatrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding;
 - Dextran 40;
 - systemische glucocorticoïden.
- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparinenatrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinenatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinenatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinenatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Het wordt aanbevolen een formulering zonder benzylalcohol te gebruiken, omdat benzylalcohol de placenta kan passeren.

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinenatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinenatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinenatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinenatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinenatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinenatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinenatrium was 4.000 IE (40 mg) subcutaan eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinenatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subcutaan eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinenatrium een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen >3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfilteerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak^b:</i> Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose^b <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose^b <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Vaak:</i> Trombocytose^b Trombocytopenie <i>Zeer zelden:</i> Immunoallergische trombocytopenie

^b: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pasgeborenen ('gaspings'-syndroom) (zie rubriek 4.3).

Benzylalcohol kan door een toegenomen risico van opeenhoping ook toxische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenatrium na intraveneuze, extracorporale of subcutane toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame intraveneuze injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparine natrium indien de enoxaparin enatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparin enatrium kan worden toegediend indien de enoxaparin enatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparin enatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparin enatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparin enatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van

de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparin natrium.

Wanneer enoxaparin natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags subcutaan of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparin natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo eenmaal daags subcutaan n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008

[#]p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags subcutaan of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparin natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparin natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; p=0,001) en proximale DVT (enoxaparin natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; p<0,001). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparin natrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparin natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparin natrium (4.000 IE (40 mg) subcutaan) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparin natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparin natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparin natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase

waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinatrium; p=0,02. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), p=0,01]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur subcutaan, of (iii) heparine intraveneuze bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's

van enoxaparinenatrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags subcutaan n (%)	Heparine aPTT aangepaste intraveneuze behandeling n (%)
Alle behandelde DVT- patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie

*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren:

- enoxaparinenatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)
- enoxaparinenatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij subcutane enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg)

om de 12 uur of intraveneuze niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%).

Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de subcutane injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) intraveneus plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan gevolgd door een subcutane injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel intraveneuze niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De subcutane injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste subcutane toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin natrium indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparin natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparin natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparin natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparin natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparin natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparin natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparin natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparin natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-

intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinenatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparinenatrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde subcutane toediening en na enkele intraveneuze toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparinenatrium na subcutane injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de subcutane injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele subcutane toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde subcutane toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde subcutane toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken. De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde subcutane toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na subcutane toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na subcutane injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenaatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenaatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenaatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) intraveneus infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele subcutane dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenaatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenaatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenaatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenaatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele intraveneuze dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde subcutane dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij subcutane dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele subcutane dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse subcutane toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse subcutane en intraveneuze toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie-test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie-test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met subcutane doses van enoxaparinenatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij subcutane doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

IV (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening

Het is aangetoond dat het geneesmiddel chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 28 dagen bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt is het geneesmiddel na opening tot maximaal 28 dagen houdbaar bij een temperatuur beneden 25 °C. De gebruiker is zelf verantwoordelijk als wordt afgeweken van de bewaarperiode of de bewaarcondities.

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of een 5% glucose-oplossing voor injectie.

Het is aangetoond dat het geneesmiddel chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 8 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningstechniek het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarperiode en de bewaarcondities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I glazen injectieflacon verzegeld met een rubberen injectiedop en een witte dop van aluminium en plastic in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon met een inhoud van 3 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enoxaparine natrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1132/071

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml oplossing voor injectie in multidosiscontainer

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat enoxaparinenatrium 50.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 500 mg in 5,0 ml water voor injecties.

Elke ml bevat 10.000 IE(100 mg) enoxaparine natrium

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Hulpstof(fen) met bekende bijwerkingen

Benzylalcohol (75 mg in 5,0 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie (VTE).
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een tromboliticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan subcutaan worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via subcutane injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
- Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinatrium een eenmalige intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur subcutaan wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee subcutane doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra subcutane dosis enoxaparinatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinatrium bij de pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie paragraaf ‘nierinsufficiëntie’ hieronder en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële intraveneuze bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subcutaan om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee subcutane doses, gevolgd door 75 IE/kg

[0,75 mg/kg] subcutaan voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder 'nierinsufficiëntie' en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) subcutaan eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) intraveneuze bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen intraveneuze initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Inhixa flacon met meerdere doseringen bevat benzylalcohol en moet niet worden toegediend aan pasgeborenen en premature pasgeborenen (zie rubriek 4.3)

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker, de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via subcutane injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige intraveneuze bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij het gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontluicht om verlies van het geneesmiddel te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. Door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een intraveneuze bolus onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.

Voor intraveneuze injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparine natrium moet via een intraveneuze lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddel. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddel te voorkomen, moet de gekozen intraveneuze toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie of 5% glucose in water voor injectie voor en na de intraveneuze bolusinjectie met enoxaparine natrium om de intraveneuze toegang vrij te maken van het geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) bij infusie of 5% glucose-oplossing in water voor injectie.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparinenaatrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de intraveneuze lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste subcutane injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) bij infusie of 5% glucose-oplossing in water voor injectie) als volgt:

Een oplossing van 30 ml moet met een spuit uit de infuuszak worden opgetrokken en de oplossing moet worden afgevoerd. Vervolgens moet de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium worden geïnjecteerd in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. De inhoud van de infuuszak moet voorzichtig worden gemengd. Daarna moet het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit worden opgetrokken voor toediening in de intraveneuze lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via intraveneuze lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml
	IE	[mg]	
[kg]			[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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinenatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinenatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinenatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinenatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinenatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinenatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinenatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinenatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinenatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenatrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinenatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinenatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinenatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinenatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's), benzylalcohol of andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparine natrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

Omdat het product benzylalcohol bevat (zie rubriek 6.1), mag de formule enoxaparinenatrium in multidosisinjectieflacons niet worden toegediend bij pasgeborenen en premature pasgeborenen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparinenatrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoiide natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedeerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparin natrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparin natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparin natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparin natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparin natrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatielijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparin natrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparin natrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparin natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparin natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparinatrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakheid in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bloedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparinenatrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparinenatrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Benzylalcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pasgeborenen ("gaspingsyndroom") (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend welke minimumhoeveelheid benzylalcohol vergiftiging veroorzaakt. Benzylalcohol kan door een toegenomen risico van opeenhoping ook toxische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud. Toediening van grote hoeveelheden geneesmiddelen met benzylalcohol moet met gepaste voorzichtigheid gebeuren en bij patiënten met lever- of nierfalen en zwangere vrouwen alleen wanneer strikt noodzakelijk in verband met het risico van opeenhoping van benzylalcohol en de toxiciteit ervan (metabole acidose).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis binnen het aanbevolen dosisbereik d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolytica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparin natrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*

- trombocytenuitstroomremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
- Dextran 40
- systemische glucocorticoïden.

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparin natrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparin natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparin natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparin natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Het wordt aanbevolen een formule zonder benzylalcohol te gebruiken, omdat benzylalcohol de placenta kan doordringen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag.

Orale absorptie van enoxaparin natrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparin natrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparin natrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinenatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinenatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardiinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinenatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinenatrium was 4.000 IE (40 mg) subcutaan eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinenatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subcutaan eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardiinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinenatrium een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen >3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythematuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute generaliseerde exanthematuze pustulose (AGEP)

○ Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak</i> ^b : Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracraniale hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose ^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose ^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Vaak:</i> Trombocytose ^β Trombocytopenie <i>Zeer zelden:</i> Immunologische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pasgeborenen ("gaspingsyndroom") (zie rubriek 4.3).

Benzylalcohol kan door een toegenomen risico van opeenhoping ook toxische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenatrium na intraveneuze, extracorporale of subcutane toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame intraveneuze injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenatrium indien de enoxaparinenatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van

de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparin natrium.

Wanneer enoxaparin natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags subcutaan of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparin natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo eenmaal daags subcutaan n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008

#p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags subcutaan of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparin natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparin natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; p=0,001) en proximale DVT (enoxaparin natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; p<0,001). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparin natrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparin natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparin natrium (4.000 IE (40 mg) subcutaan) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparin natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparin natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparin natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase

waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparinenatrium; p=0,02. Dit verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), p=0,01]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinenatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinenatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinenatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan, (ii) enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur subcutaan, of (iii) heparine intraveneuze bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinenatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparinenatrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's

van enoxaparinenatrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags subcutaan n (%)	Heparine aPTT aangepaste intraveneuze behandeling n (%)
Alle behandelde DVT- patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie

*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandlingsverschillen voor totale VTE waren:

- enoxaparinenatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)
- enoxaparinenatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapa rine OD tot BID	Enoxapa rine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij subcutane enoxaparinenaatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of intraveneuze niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten

moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparin natrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%).

Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de subcutane injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparin natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) intraveneus plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan gevolgd door een subcutane injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel intraveneuze niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparin natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De subcutane injecties met enoxaparin natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparin natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparin natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste subcutane toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin natrium indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparin natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparin natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparin natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparin natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparin natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracraniele bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparin natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparin natrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparin natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparin natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl

de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparin natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparin natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde subcutane toediening en na enkele intraveneuze toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparin natrium na subcutane injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de subcutane injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele subcutane toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde subcutane toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde subcutane toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparin natrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde subcutane toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na subcutane toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na subcutane injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) intraveneus infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele subcutane dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele intraveneuze dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde subcutane dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij subcutane dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele subcutane dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse subcutane toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse subcutane en intraveneuze toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatietests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratietest op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratietest op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met subcutane doses van enoxaparinatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij subcutane doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

IV (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening

Het is aangetoond dat het medicinaal product chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 28 dagen bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt is het medicinaal product na opening tot maximaal 28 dagen houdbaar bij een temperatuur lager dan 25 °C. De gebruiker is zelf verantwoordelijk als wordt afgeweken van de bewaarperiode of de bewaarcondities.

Na verdunning met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of een 5% glucose-oplossing voor injectie.

Het is aangetoond dat het product chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 8 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het medicinaal product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningstechniek het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarperiode en de bewaarcondities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities na ingebruikname en verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I glazen injectieflacon verzegeld met een rubberen injectiedop en een grijze dop van aluminium en plastic in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten van 5 injectieflacons met een inhoud van 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enoxaparine natrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1132/072

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml oplossing voor injectie in multidosiscontainer

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat enoxaparinenatrium 100.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 1000 mg) in 10,0 ml water voor injecties.

Elke ml bevat 10.000 IE(100 mg) enoxaparine natrium

Enoxaparinenatrium is een biologische substantie die wordt verkregen door alkalische depolymerisatie van heparinebenzylester afkomstig uit het darmslijmvlies van varkens.

Hulpstof(fen) met bekende bijwerkingen

Benzylalcohol (150 mg in 10,0 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inhixa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie (VTE).
- behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.
- verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker.
- preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- acuut coronair syndroom:
 - als behandeling van instabiele angina pectoris en een non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.
 - als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan

Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparinatrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparinatrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uitgestelde orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
 - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
 - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan het abdomen of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten

De aanbevolen dosis enoxaparinatrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via subcutane injectie.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

Behandeling van DVT en PE

Enoxaparinatrium kan subcutaan worden toegediend, hetzij als injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags.

De behandeling moet door de arts worden gekozen op basis van een individuele beoordeling, inclusief een evaluatie van het risico op trombo-embolie en het risico op bloedingen. Het doseringsschema van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags moet worden gebruikt bij ongecompliceerde patiënten met een laag risico op terugkerende VTE. Het doseringsschema van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags moet worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.

De behandeling met enoxaparinatrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld (zie 'Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker moeten artsen de individuele risico's op trombo-embolie en bloedingen van de patiënt zorgvuldig beoordelen.

De aanbevolen dosis is 100 IE/kg (1 mg/kg), tweemaal daags toegediend via SC-injecties gedurende 5 tot 10 dagen, gevolgd door een SC-injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags gedurende maximaal 6 maanden. Het voordeel van een constante behandeling met anticoagulantia moet na 6 maanden behandeling opnieuw worden beoordeeld.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinenatrium.

Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

Tijdens hemodialyse moet enoxaparinenatrium aan het begin van de dialysesessie in de arteriële lijn van het circuit worden gebracht. Deze dosis is in het algemeen voldoende voor een hemodialysesessie van 4 uur. Indien echter fibrineringsverschijnselen optreden, bijvoorbeeld na een sessie die langer duurt dan normaal, kan een nieuwe dosis van 50 IE tot 100 IE/kg (0,5 tot 1 mg/kg) worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die enoxaparinenatrium gebruiken als profylaxe of behandeling en tijdens hemodialysesessies.

Acuut coronair syndroom: behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI en behandeling van acute STEMI

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via subcutane injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen.
- Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.
- Voor het behandelen van een acuut STEMI is de aanbevolen dosering enoxaparinenatrium een eenmalige intraveneuze (IV) bolus van 3.000 IE (30 mg) plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan, gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) die om de 12 uur subcutaan wordt toegediend (maximaal 10.000 IE [100 mg] voor elk van de eerste twee subcutane doses). Tenzij in geval van contra-indicatie, moet gelijktijdig een geschikte antibloedplaatjestherapie zoals oraal acetylsalicylzuur (75 mg tot 325 mg eenmaal daags) worden toegediend. De aanbevolen behandelingsduur is 8 dagen of totdat de patiënt uit het ziekenhuis is ontslagen. Bij gelijktijdige toediening met een tromboliticum (al dan niet fibrinespecifiek), moet enoxaparinenatrium toegediend worden tussen 15 minuten vóór en 30 minuten na de start van de fibrinolytische behandeling.
 - Voor dosis bij patiënten ≥ 75 jaar, zie de paragraaf ‘Ouderen’.
 - Voor patiënten behandeld met percutane coronaire interventie (PCI) is geen extra subcutane dosis enoxaparinenatrium nodig indien de laatste dosis minder dan 8 uur vóór dilatatie van de ballon werd toegediend. Indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, moet een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenatrium toegediend worden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenatrium bij de pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor alle indicaties behalve STEMI is geen dosisverlaging nodig bij oudere patiënten, tenzij de nierfunctie verminderd is (zie paragraaf ‘nierinsufficiëntie’ hieronder en rubriek 4.4).

Voor het behandelen van een acuut STEMI bij oudere patiënten ≥ 75 jaar mag geen initiële intraveneuze bolus worden gebruikt. Stel de dosis in met 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subcutaan om de 12 uur (maximaal 7.500 IE [75 mg] alleen voor elk van de eerste twee subcutane doses, gevolgd door 75 IE/kg

[0,75 mg/kg] subcutaan voor de volgende doses). Voor de dosis bij ouderen met een verminderde nierfunctie, zie hieronder 'nierinsufficiëntie' en rubriek 4.4.

Leverinsufficiëntie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.1 en 5.2) en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Ernstige nierinsufficiëntie

Enoxaparin natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) omdat er behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseertabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [15-30] ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) subcutaan eenmaal daags
Behandeling van <u>DVT en PE</u>	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC, eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) intraveneuze bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen intraveneuze initiële bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht subcutaan om de 24 uur

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

Matige en lichte nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie, maar zorgvuldige klinische observatie van deze patiënten is raadzaam.

Inhixa flacon met meerdere doseringen bevat benzylalcohol en moet niet worden toegediend aan pasgeborenen en premature pasgeborenen (zie rubriek 4.3)

Wijze van toediening

Inhixa is niet geïndiceerd voor intramusculair gebruik en dient niet langs deze weg te worden toegediend.

Voor de profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een chirurgische ingreep, de behandeling van DVT en PE, de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker,

de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI wordt enoxaparin natrium toegediend via subcutane injectie.

- Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een eenmalige intraveneuze bolusinjectie onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.
- Voor de preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse wordt het toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit.

Het gebruik van een tuberculinespuit of gelijkwaardige spuit wordt aanbevolen bij gebruik van multidoseringsinjectieflacons om te garanderen dat het juiste volume geneesmiddel wordt opgetrokken.

SC injectietechniek

Het injecteren gebeurt bij voorkeur bij de patiënt in liggende houding. Enoxaparine natrium wordt toegediend via diepe SC injectie.

Bij gebruik van voorgevulde spuiten mag de spuit vóór de injectie niet worden ontlucht om verlies van het medicinaal product te voorkomen. Wanneer de te injecteren hoeveelheid medicinaal product aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. Door de schaalverdeling op de spuit is het soms niet mogelijk om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de volgende maatstreep erboven afgerond.

De toediening moet afwisselend links en rechts in de anterolaterale en posterolaterale buikwand worden gegeven.

De injectie zelf gebeurt na het verticaal inbrengen van de naald (over de volle lengte), in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Na toediening mag niet over de injectieplaats worden gewreven.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI)

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een intraveneuze bolus onmiddellijk gevolgd door een subcutane injectie.

Voor intraveneuze injectie kan zowel de injectieflacon voor meerdere doses als de voorgevulde spuit worden gebruikt.

Enoxaparin natrium moet via een intraveneuze lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen intraveneuze toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor infusie of 5% glucose in water voor injectie voor en na de intraveneuze bolusinjectie met enoxaparine natrium om de intraveneuze toegang vrij te maken van het geneesmiddelen. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) bij infusie of 5% glucose-oplossing in water voor injectie.

Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor een voorgevulde spuit enoxaparin natrium met schaalverdeling voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg), het teveel aan volume moet worden verwijderd zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de intraveneuze lijn worden geïnjecteerd.

Extra bolus voor PCI wanneer de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond

Voor patiënten die behandeld worden met PCI, moet een extra intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) worden toegediend indien de laatste subcutane injectie meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml).

Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) bij infusie of 5% glucose-oplossing in water voor injectie) als volgt:

Een oplossing van 30 ml moet met een spuit uit de infuuszak worden opgetrokken en de oplossing moet worden afgevoerd. Vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium worden geïnjecteerd in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. De inhoud van de infuuszak moet voorzichtig worden gemengd. Daarna moet het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit worden opgetrokken voor toediening in de intraveneuze lijn.

Wanneer de verdunning gereed is, kan het te injecteren volume berekend worden met de formule [volume verdunde oplossing (ml) = gewicht van de patiënt (kg) x 0,1] of met de tabel hieronder. Aanbevolen wordt om de verdunde oplossing net vóór het gebruik te bereiden.

Via intraveneuze lijn te injecteren volume na verdunning bij een concentratie van 300 IE (3 mg)/ml.

Gewicht	Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml
	IE	[mg]	[ml]
[kg]			
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
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Injectie via een arteriële lijn

De oplossing wordt toegediend via de arteriële lijn van een dialysecircuit om trombusvorming in de extracorporale circulatie te voorkomen tijdens hemodialyse.

Wissel tussen enoxaparinatrium en orale anticoagulantia

Wissel tussen enoxaparinatrium en vitamine K-antagonisten (VKA's)

Om het effect van de VKA's te controleren moet er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.

Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparinatrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.

Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

Wissel tussen enoxaparinatrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)

Bij patiënten die al enoxaparinatrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparinatrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparinatrium zou worden toegediend.

Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparinatrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Indien de arts besluit anticoagulantia toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, wordt zorgvuldige neurologische opvolging aanbevolen in verband met het risico op neuraxiale hematomen (zie rubriek 4.4).

- Bij doses gebruikt voor profylaxe

Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van een naald of katheter.

Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.

Het instellen van enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- Bij doses gebruikt voor behandeling

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparinatrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.

Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.

Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), mogen de tweede dosis enoxaparinatrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.

Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparinatrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op

een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparinenatrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor enoxaparinenatrium, heparine of haar derivaten, inclusief andere laagmoleculair-gewicht heparinen (*low-molecular-weight heparins*, LMWH's), benzylalcohol of andere in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Een geschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4)
- Actieve klinisch relevante bloedingen en aandoeningen met een hoog risico op hemorragie, inclusief een recente hemorragische beroerte, gastro-intestinale ulcus, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente chirurgische ingreep van de hersenen, wervelkolom of ogen, bekende of vermoede slokdarmspataderen, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of belangrijke intraspinale of intracerebrale vasculaire abnormaliteiten
- Spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer enoxaparinenatrium is gebruikt voor behandeling in de voorgaande 24 uur (zie rubriek 4.4).

Omdat het product benzylalcohol bevat (zie rubriek 6.1), mag de formule enoxaparine natrium in multidosisinjectieflacons niet worden toegediend bij pasgeborenen en premature pasgeborenen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

LMWH's zijn biologicals. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed uidelijk geregistreerd worden.

Algemeen

Enoxaparine natrium is niet onderling (eenheid voor eenheid) verwisselbaar met andere LMWH's. Deze geneesmiddelen verschillen in hun productieproces, moleculair gewicht, specifieke anti-Xa- en anti-IIa-activiteit, eenheden, dosis en klinische werkzaamheid en veiligheid. Dit resulteert in verschillen in farmacokinetiek en de daarmee samenhangende biologische activiteit (bijv. antitrombineactiviteit en interactie met bloedplaatjes). Bijzondere aandacht voor de specifieke gebruiksinstructies van elk merkgeneesmiddel en het naleven ervan zijn daarom geboden.

Geschiedenis van HIT (>100 dagen)

Het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparinenatrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparinenatrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparotide natrium of lepirudine).

Controle van de bloedplaatjes

Bij kankerpatiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 80 G/l, moet behandeling met een antistollingsmiddel alleen van geval tot geval worden overwogen en wordt zorgvuldige controle aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5^{de} en 21^{ste} dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparinatrium.

De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.

Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparinatrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.

Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten weten dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.

In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparinatrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

Hemorragie

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld.

Enoxaparinatrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

- een verminderde hemostase
- geschiedenis van peptisch ulcus
- recente ischemische beroerte
- ernstige arteriële hypertensie
- recente diabetische retinopathie
- neurologische of oftalmologische ingreep
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtests

In de doses die gebruikt worden voor profylaxe van veneuze trombo-embolie, heeft enoxaparinatrium geen significante invloed op de algemene bloedingstijd en de bloedstollingstests. Evenmin heeft het middel een invloed op de bloedplaatjesaggregatie of de binding van fibrinogeen aan de bloedplaatjes. Bij hogere doses kunnen de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en de geactiveerde coagulatietijd (*activated clotting time*, ACT) toenemen. Stijgingen in aPTT en ACT vertonen geen lineair verband met de toename van de antitrombotische werking van enoxaparinatrium en ze zijn dus niet geschikt en niet betrouwbaar om de werking van enoxaparinatrium te controleren.

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparinatrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).

Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinatrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met dosisregimes van enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen die de

hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparinenatrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparinenatrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparinenatrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

Ingeval de arts beslist een anticoagulans toe te dienen in het kader van epidurale of spinale anesthesie/analgesie of een lumbaalpunctie, dan moet de patiënt nauwgezet gevolgd worden om elk verschijnsel of symptoom van een neurologische stoornis tijdig te kunnen vaststellen, zoals pijn in het midden van de rug, sensorische en motorische uitvalsverschijnselen (doof gevoel of zwakte in de onderste ledematen) en disfunctie van de darm en/of de blaas. Instrueer patiënten om onmiddellijk contact op te nemen als zij een van de bovengenoemde verschijnselen of symptomen ervaren. Indien verschijnselen of symptomen van spinaal hematoom worden vermoed, moet de diagnose urgent worden gesteld en direct gestart worden met behandeling waarbij decompressie van het ruggenmerg moet worden overwogen, hoewel een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

Huidnecrose/cutane vasculitis

Huidnecrose en cutane vasculitis zijn gemeld bij LMWH's en dienen te leiden tot onmiddellijke stopzetting van de behandeling.

Percutane coronaire revascularisatieprocedures

Om de kans op bloedingen na het gebruik van vasculaire hulpmiddelen bij de behandeling van instabiele angina pectoris, NSTEMI en acute STEMI zoveel mogelijk te beperken, moeten de aanbevolen intervallen tussen injectiedoses van enoxaparinenatrium nauwkeurig worden aangehouden. Het is belangrijk om hemostase te bereiken op de plaats van de punctie na de PCI. Indien een plug gebruikt wordt, kan de katheter onmiddellijk verwijderd worden. Indien een manuele compressiemethode wordt toegepast, dient de katheter 6 uur na de laatste intraveneuze/subcutane injectie met enoxaparinenatrium verwijderd te worden. Indien de behandeling met enoxaparinenatrium wordt voortgezet, dient de volgende dosis pas na 6-8 uur ná verwijdering van de katheter te worden gegeven. De injectieplaats moet worden geobserveerd op verschijnselen van bloeding of hematoomvorming.

Acute infectieuze endocarditis

Het gebruik van heparine wordt in de regel niet aanbevolen bij patiënten met acute infectieuze endocarditis vanwege het risico op cerebrale bloeding. Wanneer het gebruik absoluut noodzakelijk wordt geacht dan moet het besluit genomen worden na een zorgvuldige, individuele afweging van de voordelen en risico's.

Kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparinenatrium als tromboprofylaxe. Versturende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, beperken de

evaluatie van deze gevallen. Bepaalde gevallen betroffen zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen

Het gebruik van enoxaparinenatrium voor tromboprofylaxe bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen werd onvoldoende onderzocht. In een klinische studie bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen die enoxaparinenatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags) kregen om het risico op trombo-embolie te verminderen, ontwikkelden 2 van de 8 vrouwen bloedstolsels die leidden tot het blokkeren van de klep met dodelijke afloop voor moeder en foetus. Er zijn ook geïsoleerde meldingen, na het in de handel brengen, van hartkleptrombose bij zwangere vrouwen met kunsthartkleppen terwijl ze enoxaparinenatrium kregen als tromboprofylaxe. Zwangere vrouwen met kunsthartkleppen kunnen een verhoogd risico op trombo-embolie hebben.

Ouderen

Er is geen verhoogde bloedingsneiging waargenomen bij ouderen die profylactische dosisbereiken ontvingen. Ouderen (in het bijzonder vanaf tachtig jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico op bloedingscomplicaties bij therapeutische dosisbereiken. Een strikte klinische observatie wordt aanbevolen en een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor STEMI (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinenatrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Enoxaparinenatrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er behalve voor de preventie van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.

Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de verhoging van blootstelling aan enoxaparine natrium significant is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylactische dosisbereiken (zie rubriek 4.2).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Laag gewicht

Een verhoogde blootstelling aan enoxaparinenatrium bij profylactische doses (niet aangepast aan gewicht) is waargenomen bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en mannen met een laag gewicht (<57 kg), wat kan leiden tot een hoger risico op bloedingen. Daarom wordt bij deze patiënten een strikte klinische observatie aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Obese patiënten

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m²) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.

Hyperkaliëmie

Heparines kunnen de afscheiding van aldosteron in de bijnieren onderdrukken, wat kan leiden tot hyperkaliëmie (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met diabetes mellitus, chronisch nierfalen, bestaande metabole acidose, of zij die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat die de kaliumspiegels verhogen (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden, met name bij risicopatiënten.

Benzylalcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pasgeborenen ("gaspingssyndroom") (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend welke minimumhoeveelheid benzylalcohol vergiftiging veroorzaakt. Benzylalcohol kan door een toegenomen risico van opeenhoping ook toxische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud. Toediening van grote hoeveelheden geneesmiddelen met benzylalcohol moet met gepaste voorzichtigheid gebeuren en bij patiënten met lever- of nierfalen en zwangere vrouwen alleen wanneer strikt noodzakelijk in verband met het risico van opeenhoping van benzylalcohol en de toxiciteit ervan (metabole acidose).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis binnen het aanbevolen dosisbereik d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld met een onbekende frequentie in verband met een behandeling met enoxaparine. Patiënten moeten op het moment dat ze het recept krijgen, worden voorgelicht over de klachten en symptomen en goed worden gecontroleerd op huidreacties. Als er klachten en symptomen ontstaan die op deze reacties duiden, moet er onmiddellijk worden gestopt met enoxaparine en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien geschikt).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)

Aanbevolen wordt om voorafgaand aan een behandeling met enoxaparin natrium te stoppen met het gebruik van sommige middelen die de hemostase beïnvloeden, tenzij dit strikt geïndiceerd is. Als een combinatie van deze middelen aangewezen is, moet enoxaparin natrium gebruikt worden onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole. Deze agentia zijn geneesmiddelen zoals:

- systemische salicylaten, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en NSAID's waaronder ketorolac
- andere trombolitica (bijv. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) en anticoagulantia (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen en enoxaparinenatrium:

- *Andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden, zoals:*
 - trombocytenaggregatieremmers waaronder acetylsalicylzuur in een aggregatieremmende dosis (cardioprotectie), clopidogrel, ticlopidine, en glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten geïndiceerd bij acuut coronair syndroom als gevolg van het risico op bloeding
 - Dextran 40
 - systemische glucocorticoïden.
- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

Geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen mogen gelijktijdig worden toegediend met enoxaparinenatrium onder strikte klinische observatie en laboratoriumcontrole (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarière dringt gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester. De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine minimaal door de placenta doordringt. Enoxaparinenatrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.

Zwangere vrouwen die enoxaparinenatrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet-zwangere vrouwen, afgezien van het risico bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Staat er een epidurale anesthesie gepland, dan wordt aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparinenatrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Het wordt aanbevolen een formule zonder benzylalcohol te gebruiken, omdat benzylalcohol de placenta kan doordringen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk zeer laag. Orale absorptie van enoxaparinenatrium is onwaarschijnlijk. Inhixa kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over enoxaparinenatrium en vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek is geen enkel effect op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enoxaparinenatrium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Enoxaparinenatrium werd geëvalueerd bij meer dan 15.000 patiënten die enoxaparinenatrium kregen in klinische studies. Deze studies omvatten 1.776 patiënten voor profylaxe van DVT na orthopedische of abdominale chirurgie bij patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, 1.169 patiënten voor profylaxe van DVT bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit, 559 patiënten voor behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, 1.578 patiënten voor behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf, en 10.176 patiënten voor behandeling van acute STEMI.

Het schema van enoxaparinenatrium dat tijdens deze klinische studies werd toegediend, varieerde naargelang de indicaties. De dosis enoxaparinenatrium was 4.000 IE (40 mg) subcutaan eenmaal daags voor profylaxe van DVT na chirurgie of bij patiënten met een acute medische aandoening en ernstig beperkte mobiliteit. Bij behandeling van DVT met of zonder pulmonaire embolie, werden de patiënten die enoxaparinenatrium kregen, behandeld met een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur of een dosis van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subcutaan eenmaal daags. In de klinische studies voor de behandeling van instabiele angina pectoris en myocardinfarct zonder Q-golf waren de doses 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur, en in de klinische studie voor de behandeling van acute STEMI was de behandeling met enoxaparinenatrium een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur.

In klinische studies waren hemorragie, trombocytopenie en trombocytose de vaakst gemelde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en ‘Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen’ hieronder).

Het veiligheidsprofiel van enoxaparine voor de verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor de behandeling van DVT en PE.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in verband met behandeling met enoxaparine (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Andere bijwerkingen waargenomen in klinische studies en bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose

Zelden: Eosinofilie*

Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reactie

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn*

Bloedvataandoeningen

Zelden: Spinaal hematoom* (of neuraxiaal hematoom). Deze bijwerkingen hebben geleid tot diverse graden van neurologisch letsel, waaronder langdurige of blijvende paralyse (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen >3 maal de bovenlimiet van normaal)

Soms: Hepatocellulair leverletsel*

Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem

Soms: Bulleuze dermatitis

Zelden: Alopecia*

Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfilteerde en pijnlijke erythemateuze plaques)

Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren).

Ze verdwijnen na enkele dagen en hoeven geen aanleiding te vormen tot het staken van de behandeling.

Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwellen, pijn of reactie)

Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

Deze omvatten majeure bloedingen, gerapporteerd bij hoogstens 4,2% van de patiënten (chirurgische patiënten). Sommige van deze gevallen waren fataal. Bij de chirurgische patiënten werden de hemorragische complicaties als ernstig beschouwd: (1) als de hemorragie aanleiding gaf tot een klinisch significant voorval, of (2) als ze gepaard ging met een hemoglobineverlaging ≥ 2 g/dl of een transfusie van 2 of meer eenheden van bloedproducten. Retroperitoneale en intracraniele bloedingen werden steeds als ernstig beschouwd.

Zoals het geval is met andere anticoagulantia, kan hemorragie optreden bij aanwezigheid van geassocieerde risicofactoren zoals: orgaanletsels die kunnen bloeden, invasieve verrichtingen of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a	<i>Zeer vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracranieële hemorragie, Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak</i> ^b : Hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Zelden:</i> Retroperitoneale hemorragie	<i>Vaak:</i> Hemorragie ^a <i>Soms:</i> Intracranieële hemorragie, Retroperitoneale hemorragie

^a: Zoals hematoom, ecchymose op andere plaatsen dan de injectieplaats, wondhematoom, hematurie, bloedneus en gastro-intestinale bloeding.

^b: frequentie gebaseerd op een retrospectief onderzoek van een register dat 3.526 patiënten omvat (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose (zie rubriek 4.4 controle van het aantal bloedplaatjes)

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder pulmonaire embolie	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker.	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoening en</i>	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose ^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Zeer vaak:</i> Trombocytose ^β <i>Vaak:</i> Trombocytopenie	<i>Niet bekend:</i> Trombocytopenie	<i>Soms:</i> Trombocytopenie	<i>Vaak:</i> Trombocytose ^β Trombocytopenie <i>Zeer zelden:</i> Immunoallergische trombocytopenie

^β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparinenaatrium bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en sterfgevallen bij pasgeborenen ("gaspingsyndroom") (zie rubriek 4.3).

Benzylalcohol kan door een toegenomen risico van opeenhoping ook toxische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen tot 3 jaar oud (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Toevallige overdosering met enoxaparinenatrium na intraveneuze, extracorporale of subcutane toediening kan leiden tot hemorragische complicaties. Na orale toediening van zelfs grote doses is het onwaarschijnlijk dat enoxaparinenatrium wordt geabsorbeerd.

Behandeling

De anticoagulante effecten kunnen grotendeels worden geneutraliseerd door een langzame intraveneuze injectie van protamine. De dosis protamine hangt af van de dosis enoxaparinenatrium die is geïnjecteerd; 1 mg protamine neutraliseert het anticoagulante effect van 100 IE (1 mg) enoxaparinenatrium indien de enoxaparinenatrium in de voorgaande 8 uur werd toegediend. Een infuus van 0,5 mg protamine per 100 IE (1 mg) enoxaparinenatrium kan worden toegediend indien de enoxaparinenatrium langer dan 8 uur voor de protamine werd toegediend, of indien is vastgesteld dat er behoefte is aan een tweede dosis protamine. Toediening van protamine is mogelijk niet meer nodig indien er al 12 uur is verstreken na de injectie met enoxaparinenatrium, maar zelfs met hoge doses protamine wordt de anti-Xa-activiteit van enoxaparinenatrium nooit geheel geneutraliseerd (maximaal zo'n 60%) (zie de productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antitrombotische middelen, heparinegroep. ATC-code: B01A B05

Inhixa is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Farmacodynamische effecten

Enoxaparine is een LMWH met een gemiddeld moleculair gewicht van ongeveer 4.500 Dalton, waarvan de antitrombotische en anticoagulante activiteit van standaardheparine zijn afgezonderd. De werkzame stof is het natriumzout.

In het *in vitro* gezuiverd systeem heeft enoxaparinenatrium een hoge anti-Xa-activiteit (ongeveer 100 IE/mg) en een lage anti-IIa-activiteit of antitrombineactiviteit (ongeveer 28 IE/mg) in een ratio van 3,6. Deze anticoagulante activiteit wordt gemedieerd door antitrombine III (ATIII), wat resulteert in antitrombotische activiteit bij mensen.

Naast de anti-Xa/IIa-activiteit werden andere antitrombotische en anti-inflammatoire eigenschappen van enoxaparine geïdentificeerd bij patiënten en gezonde personen, alsook in niet-klinische modellen. Deze omvatten een ATIII-afhankelijke inhibitie van andere stollingsfactoren zoals factor VIIa, inductie van endogene afgifte van 'Tissue Factor Pathway Inhibitor' (TFPI), alsook een reductie van de afgifte van

de von Willebrandfactor (vWF) vanuit het vasculair endotheel naar de bloedcirculatie. Deze factoren staan erom bekend bij te dragen tot het globaal antitrombotisch effect van enoxaparin natrium.

Wanneer enoxaparin natrium wordt gebruikt als profylactische behandeling heeft het geen significant effect op de aPTT. Wanneer gebruikt als curatieve behandeling kan aPTT worden verlengd met 1,5-2,2 maal de controletijd bij piekactiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie

Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

In een dubbelblinde studie van verlengde profylaxe voor patiënten bij wie een heup werd vervangen, werden 179 patiënten zonder veneuze trombo-embolische aandoening initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) eenmaal daags subcutaan of een placebo (n=89) gedurende 3 weken. De incidentie van DVT gedurende verlengde profylaxe was significant lager voor enoxaparin natrium dan voor placebo, en er werd geen pulmonaire embolie gemeld. Er kwamen geen majeure bloedingen voor.

De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo eenmaal daags subcutaan n (%)
Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008

[#]p-waarde t.o.v. placebo = 0,537

In een tweede dubbelblinde studie werden 262 patiënten zonder VTE bij wie een heup werd vervangen, initieel behandeld, tijdens ziekenhuisopname, met enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subcutaan, en gerandomiseerd naar een schema na ontslag van hetzij enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) eenmaal daags subcutaan of placebo (n=131) gedurende 3 weken. Vergelijkbaar met de eerste studie was de incidentie van VTE gedurende verlengde profylaxe significant lager voor enoxaparin natrium wanneer vergeleken met placebo voor zowel totale VTE (enoxaparin natrium 21 [16%] t.o.v. placebo 45 [34,4%]; p=0,001) en proximale DVT (enoxaparin natrium 8 [6,1%] t.o.v. placebo 28 [21,4%]; p<0,001). Er was geen verschil in majeure bloedingen tussen de groep met enoxaparin natrium en de placebogroep.

Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

In een dubbelblind, multicentrisch onderzoek werden schema's van vier weken en één week profylaxe met enoxaparin natrium vergeleken wat betreft veiligheid en werkzaamheid bij 332 patiënten die electieve chirurgie ondergingen voor abdominale of bekkenkanker. De patiënten ontvingen enoxaparin natrium (4.000 IE (40 mg) subcutaan) dagelijks gedurende 6 tot 10 dagen en werden daarna gerandomiseerd om hetzij enoxaparin natrium of placebo te ontvangen voor nog eens 21 dagen. Er werd een bilaterale venografie uitgevoerd tussen dag 25 en 31, of eerder als symptomen van veneuze trombo-embolie optraden. De patiënten werden gedurende drie maanden gevolgd. Profylaxe met enoxaparin natrium gedurende vier weken na chirurgie voor abdominale of bekkenkanker verminderde de incidentie van venografisch aangetoonde trombose significant in vergelijking tot profylaxe met enoxaparin natrium gedurende één week. De percentages van veneuze trombo-embolie aan het einde van de dubbelblinde fase waren 12,0% (n=20) in de placebogroep en 4,8% (n=8) in de groep met enoxaparin natrium; p=0,02. Dit

verschil bleef ook na drie maanden zichtbaar [13,8% t.o.v. 5,5% (n=23 t.o.v. 9), p=0,01]. Geen verschillen werden geconstateerd in de percentages van bloeding of andere complicaties gedurende de dubbelblinde of follow-up periode.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij medische patiënten met een acute aandoening waarvan verwacht werd dat die tot een beperking van de mobiliteit zou leiden

In een dubbelblinde, multicentrische studie met parallelle groepen werd enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan vergeleken met een placebo voor de profylaxe van DVT bij medische patiënten met ernstig beperkte mobiliteit gedurende acute ziekte (gedefinieerd als loopafstand van <10 meter gedurende ≤ 3 dagen). In deze studie werden patiënten opgenomen met hartfalen (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III of IV); acuut respiratoir falen of gecompliceerde chronische longinsufficiëntie, en acute infectie of acuut reuma; indien geassocieerd met ten minste één VTE-risicofactor (leeftijd ≥ 75 jaar, kanker, eerdere VTE, obesitas, spataderen, hormoontherapie, en chronisch hart- of respiratoir falen).

In totaal namen 1.102 patiënten deel aan de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan werd een significante vermindering in incidentie van VTE waargenomen met enoxaparinatrium in vergelijking met placebo. De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Placebo n (%)
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, pulmonaire embolie, en overlijden die beschouwd worden als met trombo-embolische oorzaak

*p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002

Ongeveer 3 maanden na de start van de deelname bleef de incidentie van VTE aanzienlijk lager in de groep die behandeld werd met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) vergeleken met de placebogroep. Het optreden van totale en majeure bloedingen was respectievelijk 8,6% en 1,1% in de placebogroep, 11,7% en 0,3% in de groep met enoxaparinatrium 2.000 IE (20 mg) en 12,6% en 1,7% in de groep met enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandeling van DVT met of zonder PE

In een multicenter-onderzoek met parallelle groepen werden 900 patiënten met acute DVT van de onderste ledematen met of zonder pulmonaire embolie gerandomiseerd naar ziekenhuisopname en behandeling met (i) enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan, (ii) enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur subcutaan, of (iii) heparine intraveneuze bolus (5.000 IE) gevolgd door een continu infuus (toegediend om een aPTT te bereiken van 55 tot 85 seconden). In totaal werden 900 patiënten gerandomiseerd in de studie, en alle patiënten werden behandeld. Alle patiënten ontvingen ook warfarine natrium (dosis aangepast aan protrombinetijd om een INR te bereiken van 2,0 tot 3,0), beginnend binnen 72 uur na het instellen van de behandeling met enoxaparinatrium of standaardheparine, en voortgezet gedurende 90 dagen. Enoxaparine natrium of standaardheparine werd minimaal 5 dagen toegediend tot de beoogde INR van warfarine natrium werd bereikt. Beide schema's van enoxaparine natrium waren equivalent aan behandeling met standaardheparine wat betreft het

verminderen van het risico op terugkerende veneuze trombo-embolie (DVT en/of pulmonaire embolie). De werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags subcutaan n (%)	Enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags subcutaan n (%)	Heparine aPTT aangepaste intraveneuze behandeling n (%)
Alle behandelde DVT- patiënten met of zonder pulmonaire embolie	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Pulmonaire embolie (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = veneuze trombo-embolie inclusief DVT en/of pulmonaire embolie

*De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren:

- enoxaparinenatrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5)
- enoxaparinenatrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).

Majeure bloedingen waren respectievelijk 1,7% in de groep met enoxaparinenatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, 1,3% in de groep met enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags, en 2,1% in de heparinegroep.

Verlengde behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaireembolie (PE) en de preventie van het terugkomen ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal patiënten lijken de gerapporteerde percentages terugkerende VTE bij patiënten die werden behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden, vergelijkbaar met die bij gebruik van warfarine.

De werkzaamheid in de praktijk werd beoordeeld bij een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale RIETE-register van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen enoxaparine SC gedurende maximaal 6 maanden en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die met enoxaparine werden behandeld, werden 891 patiënten behandeld met 1,5 mg/kg eenmaal daags als initiële therapie en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (eenmaal daags, opzichzelfstaand), 1.854 patiënten kregen een initiële behandeling van 1,0 mg/kg tweemaal daags en een verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden (tweemaal daags, opzichzelfstaand), en 687 patiënten kregen 1,0 mg/kg tweemaal daags als initiële behandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags-éénmaal daags) als verlengde behandeling gedurende maximaal 6 maanden. De gemiddelde en mediane duur van de behandeling tot het moment waarop van behandeling werd aangepast, was respectievelijk 17 en 8 dagen. Er was geen significant verschil in het percentage recidieven van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldeed aan het vooraf gespecificeerde criterium voor niet-inferioriteit van 1,5 (HR gecorrigeerd voor relevante covariaten 0,817, 95% BI: 0,499–1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelingsgroepen wat betreft het relatieve risico op ernstige (al dan niet fatale) bloedingen en overlijden door alle oorzaken (zie tabel).

Tabel. Effectiviteit en veiligheidsresultaten van het RIETECAT-onderzoek

Resultaat	Enoxaparine n=3526	Andere LMWH n=925	Aangepaste risicoverhoudingen

			enoxaparine/andere LMWH [Betrouwbaarheidsinterval van 95%]
Terugkeer van VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499–1,336]
Ernstige bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899–2,577]
Geen ernstige bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550–1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813–1,165]

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de resultaten per behandelingsregime dat in het RIETECAT-onderzoek is gebruikt bij personen die het onderzoek na 6 maanden hebben voltooid:

Tabel. Resultaten na 6 maanden bij patiënten die een behandeling van 6 maanden hebben voltooid, op basis van verschillende behandelregimes

Resultaat N (%) (95% BI)	Enoxapa rine alle regimes	Enoxaparine alle regimes					EU- goedgekeu rde LMWH's
		Enoxapa rine OD	Enoxapa rine BID	Enoxapa rine BID tot OD	Enoxapar ine OD tot BID	Enoxapar ine, meer dan één keer overgesta pt	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Terugkeer van 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%)
Ernstige bloeding (fataal en niet-fataal)	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%)
Niet ernstige bloedingen van klinische betekenis	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%)
Overlijden door alle oorzaken	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%)
Overlijden door fatale PE of fatale bloeding	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 gegevens met 95% BI							

Behandeling van instabiele angina pectoris en non-ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 3.171 patiënten, opgenomen in een acute fase van instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf, gerandomiseerd om in associatie met acetylsalicylzuur (100 tot 325 mg eenmaal daags) te ontvangen, hetzij subcutane enoxaparinenatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur of intraveneuze niet-gefractioneerde heparine aangepast gebaseerd op aPTT. Patiënten moesten minimaal 2 dagen en maximaal 8 dagen in het ziekenhuis behandeld worden, tot klinische

stabilisatie, revascularisatieprocedures of ontslag uit het ziekenhuis. De patiënten moesten tot 30 dagen worden gevolgd. In vergelijking met heparine zorgde enoxaparinenaatrium voor een significante vermindering van de gecombineerde incidentie van angina pectoris, myocardinfarct en overlijden, met een verlaging van 19,8% tot 16,6% (relatieve risicoverlaging van 16,2%) op dag 14. Deze verlaging in gecombineerde incidentie werd behouden na 30 dagen (van 23,3 tot 19,8%; relatieve risicoverlaging van 15%).

Er waren geen significante verschillen in majeure hemorragie, hoewel hemorragie op de plaats van de subcutane injectie vaker werd gezien.

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct

In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, geïndiceerd voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparinenaatrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) intraveneus plus een dosis van 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan gevolgd door een subcutane injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel intraveneuze niet-gefractioneerde heparine gedoseerd gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparinenaatrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen van minstens 75 jaar. De subcutane injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).

4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparinenaatrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparinenaatrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste subcutane toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een intraveneuze bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinenaatrium indien de laatste subcutane toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.

In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparinenaatrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine] met een relatieve risicoreductie van 17% ($p < 0,001$).

De behandelingsvoordelen van enoxaparinenaatrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p < 0,001$).

Het gunstige effect van enoxaparinenaatrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder die van leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.

Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparinenaatrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p = 0,27$ voor interactie).

De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracranieële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenaatrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparinenaatrium.

De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p < 0,0001$) in de groep met enoxaparinenaatrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de groep met enoxaparinenaatrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl

de incidentie van intracranieële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparin natrium t.o.v. 0,7% met heparine).

Het gunstig effect van enoxaparin natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie

Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

De farmacokinetische parameters van enoxaparin natrium zijn voornamelijk onderzocht voor de tijdspanne van plasma-anti-Xa-activiteit en ook van anti-IIa-activiteit, op de aanbevolen dosisbereiken na enkele en herhaalde subcutane toediening en na enkele intraveneuze toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparin natrium na subcutane injectie, gebaseerd op anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

Verschillende doses en formuleringen en dosisregimes kunnen worden gebruikt.

Het gemiddelde maximale anti-Xa-activiteitsniveau in plasma wordt geobserveerd 3 tot 5 uur na de subcutane injectie en bereikt ongeveer 0,2; 0,4; 1,0 en 1,3 anti-Xa IE/ml na een enkele subcutane toediening van doses van respectievelijk 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg en 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg en 1,5 mg/kg).

Een intraveneuze bolus van 3.000 IE (30 mg) onmiddellijk gevolgd door 100 IE/kg (1 mg/kg) subcutaan om de 12 uur resulteerde in initiële piekwaarden van anti-Xa-activiteitsniveaus van 1,16 IE/ml (n=16) en in een gemiddelde blootstelling die overeenkomt met 88% van de evenwichtstoestand-niveaus (steady-state). De evenwichtstoestand (steady-state) wordt bereikt op de tweede dag van behandeling.

Na herhaalde subcutane toediening van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags bij gezonde vrijwilligers werd de evenwichtstoestand bereikt op dag 2 met een gemiddelde blootstellingsratio die ongeveer 15% hoger lag dan na een enkele dosis. Na herhaalde subcutane toediening van 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags werd de evenwichtstoestand bereikt van dag 3 tot 4 met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 65% hoger dan na een enkele dosis en gemiddelde maximale en minimale anti-Xa-activiteitsniveaus van respectievelijk ongeveer 1,2 en 0,52 IE/ml.

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.

De farmacokinetiek van enoxaparin natrium lijkt lineair te zijn in de aanbevolen dosisbereiken.

De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde subcutane toediening.

De anti-IIa-activiteit in plasma na subcutane toediening is ongeveer tienmaal lager dan de anti-Xa-activiteit. Het gemiddelde maximale anti-IIa-activiteitsniveau wordt geobserveerd ongeveer 3 tot 4 uur na subcutane injectie en bereikt 0,13 IE/ml en 0,19 IE/ml na herhaald toedienen van respectievelijk 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags.

Distributie

Het distributievolume van enoxaparinenatrium anti-Xa-activiteit is ongeveer 4,3 liter en benadert het bloedvolume.

Biotransformatie

Enoxaparinenatrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie en/of depolymerisatie tot soorten met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie

Enoxaparinenatrium is een stof met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa-plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) intraveneus infuus van 6 uur.

Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele subcutane dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.

Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse is het kinetisch profiel van enoxaparinenatrium niet anders bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten als de nierfunctie normaal is. Echter, omdat bekend is dat de nierfunctie afneemt met de leeftijd kunnen ouderen minder eliminatie van enoxaparinenatrium vertonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

In een studie uitgevoerd bij patiënten met gevorderde cirrose die behandeld werden met enoxaparinenatrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags, werd een vermindering van maximale anti-Xa-activiteit geassocieerd met een toename in de ernst van de leverinsufficiëntie (geëvalueerd met Child-Pugh-classificaties). Deze vermindering werd met name toegewezen aan een vermindering in ATIII-waarden secundair aan een verminderde synthese van ATIII bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is een lineair verband tussen de anti-Xa-plasmaklaring en de creatinineklaring bij steady-state waargenomen. Dit impliceert een verminderde klaring van enoxaparinenatrium bij patiënten met nierinsufficiëntie. De verhoging van de anti-Xa-blootstelling, weergegeven door het gebied onder de curve (*area under the curve*, AUC) bij evenwicht, is verwaarloosbaar in geval van lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) en matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) nierinsufficiëntie na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal per dag. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde subcutane doses van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hemodialyse

De farmacokinetiek van enoxaparinenatrium leken vergelijkbaar met de controlepopulatie na een enkele intraveneuze dosis van 25 IE, 50 IE of 100 IE/kg (0,25; 0,50 of 1,0 mg/kg). De AUC was daarentegen het dubbele van de controle.

Gewicht

Na herhaalde subcutane dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m²) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij subcutane dosering.

Wanneer een niet aan gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd na een enkele subcutane dosis van 4.000 IE (40 mg) waargenomen dat de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45 kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57 kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparinenaatrium en trombolytica wanneer gelijktijdig toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Naast de anticoagulante effecten van enoxaparinenaatrium was er geen bewijs voor bijwerkingen met 15 mg/kg/dag in de 13-weekse subcutane toxiciteitstudies bij zowel ratten als honden, en aan 10 mg/kg/dag in de 26-weekse subcutane en intraveneuze toxiciteitstudies bij zowel ratten als apen.

Enoxaparinenaatrium vertoonde geen mutagene activiteit gebaseerd op *in-vitro*-tests, inclusief de Amestest, mutatie-tests van lymfoomcellen bij muizen, en *geen clastogene* activiteit gebaseerd op een *in vitro* chromosomale aberratie-test op menselijke lymfocyten, en de *in vivo* chromosomale aberratie-test op beenmerg bij ratten.

Onderzoek uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen met subcutane doses van enoxaparinenaatrium tot 30 mg/kg/dag gaven geen bewijs voor teratogene effecten of foetotoxiciteit. Enoxaparinenaatrium bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid of reproductieve prestaties van mannelijke en vrouwelijke ratten bij subcutane doses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie

Mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

IV (bolus) injectie (uitsluitend voor acuut STEMI-indicatie)

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening

Het is aangetoond dat het medicinaal product chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 28 dagen bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt is het medicinaal product na opening tot maximaal 28 dagen houdbaar bij een temperatuur lager dan 25 °C. De gebruiker is zelf verantwoordelijk als wordt afgeweken van de bewaarperiode of de bewaarcondities.

Na verdunning met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of een 5% glucose-oplossing voor injectie.

Het is aangetoond dat het medicinaal product chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 8 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het medicinaal product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningstechniek het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarperiode en de bewaarcondities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet invriezen.

Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities na ingebruikname en verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I glazen injectieflacon verzegeld met een rubberen injectiedop en een witte dop van aluminium en plastic in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten van 1 en 5 injectieflacons met een inhoud van 10 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enoxaparine natrium kan veilig worden toegediend met natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 5% glucose in water voor injecties (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1132/081

EU/1/16/1132/082

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/09/2016

Datum van de laatste verlenging: 26/08/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Volksrepubliek China

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warschau
Polen

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor

geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (Verpakkingen van 1, 2, 6, 10, 20, 50 of 90)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (0,2 ml) bevat 2.000 IE (20 mg) enoxaparinenatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit
2 voorgevulde spuiten
6 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten
20 voorgevulde spuiten
50 voorgevulde spuiten
2 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
90 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
2 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT

EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (Verpakkingen van 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 of 90)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (0,4 ml) bevat 4.000 IE (40 mg) enoxaparinenatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 voorgevulde spuiten

5 voorgevulde spuiten

6 voorgevulde spuiten

10 voorgevulde spuiten

20 voorgevulde spuiten

30 voorgevulde spuiten

50 voorgevulde spuiten

2 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

5 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

20 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

90 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

2 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer

6 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer

10 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer

20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer

50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer

2 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

6 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 of 50)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenaatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (0,6 ml) bevat 6.000 IE (60 mg) enoxaparinenaatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten
6 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten
12 voorgevulde spuiten
20 voorgevulde spuiten
24 voorgevulde spuiten
30 voorgevulde spuiten
50 voorgevulde spuiten
2 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
12 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
24 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
12 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
24 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
2 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (Verpakkingen van 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 of 50)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (0,8 ml) bevat 8.000 IE (80 mg) enoxaparinenatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten
6 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten
12 voorgevulde spuiten
20 voorgevulde spuiten
24 voorgevulde spuiten
30 voorgevulde spuiten
50 voorgevulde spuiten
2 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
12 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
24 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
12 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
24 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
2 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 of 90)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (1 ml) bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten
6 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten
12 voorgevulde spuiten
20 voorgevulde spuiten
24 voorgevulde spuiten
30 voorgevulde spuiten
50 voorgevulde spuiten
90 voorgevulde spuiten
2 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
12 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
24 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
6 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
12 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
24 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
2 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer
10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 10.000 IE (100 mg)/1 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2, 10 of 30)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenaatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (0,8 ml) bevat 12.000 IE (120 mg) enoxaparinenaatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten
30 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
Enoxaparine natrium
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (Verpakkingen van 2, 10 of 30)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
enoxaparinenaatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit (1 ml) bevat 15.000 IE (150 mg) enoxaparinenaatrium

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten
30 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
30 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:
De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie
enoxaparine
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Techdow

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 15.000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie
enoxaparinenatrium
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING MULTIDOSERINGSCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenaatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenaatrium.
Elke injectieflacon (3 ml) bevat 30.000 IE (300 mg) enoxaparinenaatrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Benzylalcohol (zie folder voor meer informatie)
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
De inhoud van de multidoseringsinjectieflacon moet binnen 28 dagen na opening worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1132/071

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

MULTIDOSERINGS-CONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenaatrium
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING MULTIDOSERINGS-CONTAINER****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inhixa 50.000 IE (50 mg)/5 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium.
Elke injectieflacon (5 ml) bevat 50.000 IE (500 mg) enoxaparinenatrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Benzylalcohol (zie folder voor meer informatie)
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
De inhoud van de multidoseringsinjectieflacon moet binnen 28 dagen na opening worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1132/072

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Inhixa 50.000 IE (50 mg)/5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

MULTIDOSERINGS-CONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 50.000 IE (50 mg)/5 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenaatrium
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING MULTIDOSERINGS-CONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenatrium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium.
Elke injectieflacon (10 ml) bevat 100.000 IE (1000 mg) enoxaparinenatrium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Benzylalcohol (zie folder voor meer informatie)
Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon
5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan en intraveneus gebruik.
Extracorporaal gebruik (in het dialysecircuit).

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
De inhoud van de multidoseringsinjectieflacon moet binnen 28 dagen na opening worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Inhixa 100.000 IE (100 mg)/10 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

MULTIDOSERINGSINJECTIEFLACONS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Inhixa 100.000 IE (100 mg)/10 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenaatrium
SC, IV en extracorporaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml oplossing voor injectie
Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie
Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml oplossing voor injectie
Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
Inhixa 10000 IE (100 mg)/1 ml oplossing voor injectie
enoxaparinenatrium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Inhixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Inhixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Inhixa bevat de werkzame stof enoxaparinenatrium; dit is een ‘laagmoleculairgewicht heparine’ (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Inhixa werkt op twee manieren:

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Inhixa kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels die in uw bloed aanwezig zijn.
- het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - als u een bloedstolsel heeft gehad als gevolg van kanker, om te voorkomen dat zich nog meer bloedstolsels vormen
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparinenaatrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Inhixa voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Inhixa niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Inhixa gebruikt, indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie ‘Operaties en anesthesie’): tussen het gebruik van Inhixa en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u mogelijk bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Inhixa zijn niet beoordeeld bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Inhixa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - een ander antistollingsmiddel dat wordt gebruikt als bloedverdunner
- Acetylsalicylzuur (ook bekend als aspirine of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook in rubriek 3, 'Van antistollingsmiddel veranderen')
- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, plaspillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en verdooving

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Inhixa gebruikt. Zie 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Inhixa heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Terugvinden herkomst

Het is belangrijk om het partijnummer van uw Inhixa te bewaren. Dus, elke keer dat u een nieuwe verpakking Inhixa krijgt, noteert u de datum en het partijnummer (dat op de verpakking staat na Partij) en bewaart u deze informatie op een veilige plaats.

Inhixa bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Inhixa toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van Inhixa en moet u het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).
- Inhixa wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Inhixa kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.
- Inhixa kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Inhixa niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel Inhixa u krijgt. De dosis hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
- Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Inhixa.

1. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten

- De gebruikelijke dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

2. Het voorkómen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:

❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte gedurende een bepaalde periode minder mobiel bent*

- De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Inhixa.
- Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
- Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Inhixa krijgen toegediend.
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

❖ *Nadat u een hartaanval heeft gehad*

Inhixa kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of non-STEMI (NSTEMI). De hoeveelheid Inhixa die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De gebruikelijke dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook acetylsalicylzuur (aspirine) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Inhixa wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook Inhixa als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook acetylsalicylzuur (aspirine) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Inhixa die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst Inhixa heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Inhixa ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend).

3. Het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine

- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
- Inhixa wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

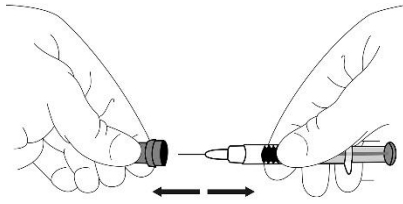
Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.

- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

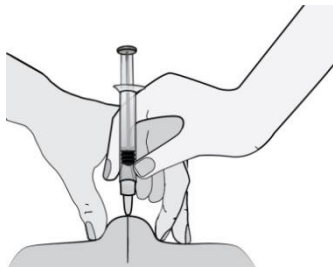


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd **de huid vast in die plooï gedurende de injectie.**

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

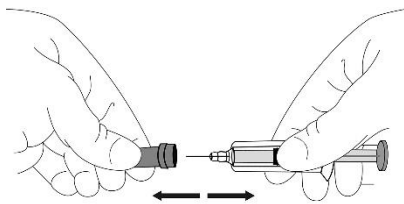
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

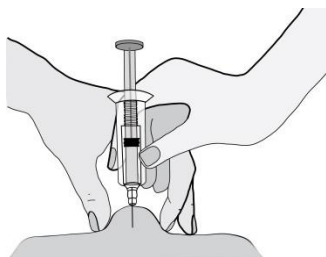


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

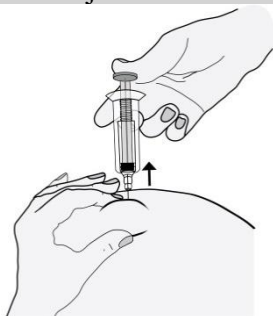
Houd de huid vast in die plooï gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuut** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.

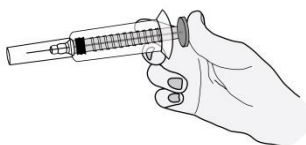
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuut als de voorgevulde injectiespuut heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



- 11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met UltraSafe Passive naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Passive naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de

injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

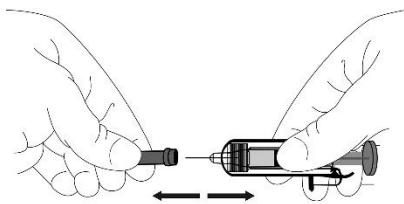
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

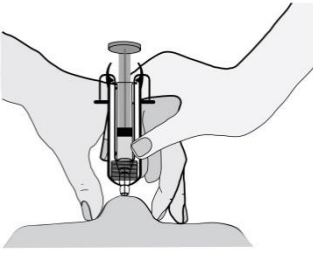


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

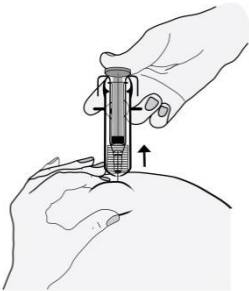
Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklikt is.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met handmatig geactiveerde naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een handmatig geactiveerde naaldbescherming vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

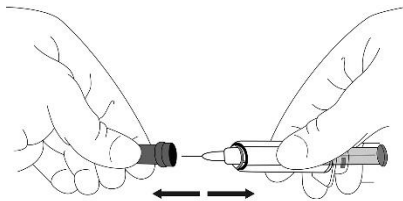
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

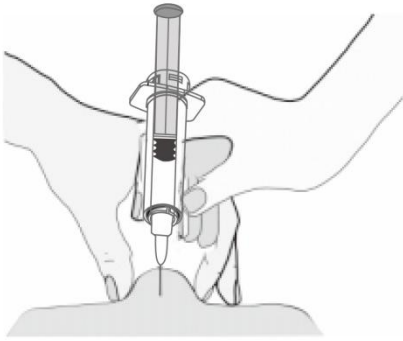


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



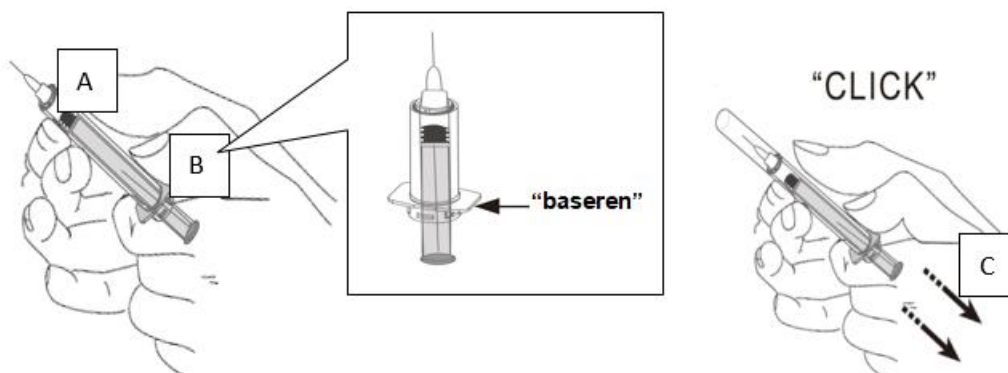
8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Houd de slang van de injectiespuit stevig vast met één hand (A). Houd met de andere hand de basis, "vleugels" van de spuit (B) vast en trek aan de basis totdat u een klikgeluid hoort (C). Nu is de gebruikte naald volledig beschermd.



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Inhixa op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u op grond daarvan met Inhixa kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Inhixa*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u op grond daarvan met Inhixa kunt beginnen.
- *Overstappen van Inhixa op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen (bijv. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
Stop met het gebruik van Inhixa. Begin met de directe orale antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende Inhixa-injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.
- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen op Inhixa*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met Inhixa tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Inhixa heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Inhixa injecteert of inslikt, breng het kind dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Net als andere bloedverdunners (geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsels verminderen) kan Inhixa een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van Inhixa en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Stop het gebruik van enoxaparine en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- rode, schilferige en wijdverspreide uitslag met bultjes onder de huid en blaren in combinatie met koorts. De verschijnselen ontstaan meestal aan het begin van een behandeling (acute generaliseerde exanthemateuze pustulose).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diep veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Inhixa heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige huidvlekken met of zonder blaren.
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- De kleur van uw huid of ogen wordt geel en uw urine wordt donkerder wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.

- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren door een bloedtest uit te voeren.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing er anders uitziet.

De Inhixa voorgevulde spuiten zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium.
Elke voorgevulde spuit van 0,2 ml bevat 2000 IE (20 mg) enoxaparinenatrium
Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 4000 IE (40 mg) enoxaparinenatrium
Elke voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat 6000 IE (60 mg) enoxaparinenatrium
Elke voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 8000 IE (80 mg) enoxaparinenatrium
Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Inhixa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml is 0,2 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een blauwe polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 1, 2, 6, 10, 20 en 50 voorgevulde spuit(en)
- 2, 6, 10, 20, 50 en 90 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 6, 10 en 20 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 6 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml is 0,4 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een gele polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 en 50 voorgevulde spuiten
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 en 90 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 2, 6, 10, 20 en 50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 6 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml is 0,6 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een oranje polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuiten
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 6, 10, 12, 20, 24 en 50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml is 0,8 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een rode polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en

naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuiten
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 6, 10, 12, 20, 24 en 50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Inhixa 10000 IE (100 mg)/1 ml is 1 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een zwarte polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen of handmatige naaldbeschermer; of
- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met schaalverdeling, met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een wit polycarbonaat plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een UltraSafe Passive bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 en 90 voorgevulde spuiten
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 en 50 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer
- 6, 10, 12, 20, 24 en 50 voorgevulde spuiten met handmatige naaldbeschermer
- 2 en 10 voorgevulde spuiten met UltraSafe Passive naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

Fabrikant

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warschau
Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie
Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie
enoxaparinenatrium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Inhixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Inhixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Inhixa bevat de werkzame stof enoxaparinenatrium; dit is een ‘laagmoleculairgewicht heparine’ (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Inhixa werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Inhixa kan worden gebruikt voor:

- de behandeling van stolsels die in uw bloed aanwezig zijn.
- het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - als u een bloedstolsel heeft gehad als gevolg van kanker, om te voorkomen dat zich nog meer bloedstolsels vormen
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval
- Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparinenaatrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Inhixa voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Inhixa niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Inhixa gebruikt, indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie 'Operaties en anesthesie'): tussen het gebruik van Inhixa en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek 'A Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u mogelijk bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Inhixa zijn niet beoordeeld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Inhixa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine – een ander antistollingsmiddel dat wordt gebruikt als bloedverdunner
- Acetylsalicylzuur (ook bekend als aspirine of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook in rubriek 3, ‘Van antistollingsmiddel veranderen’)
- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, afdrijvende plaspillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en verdooving

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Inhixa gebruikt. Zie ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Inhixa heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Terugvinden herkomst

Het is belangrijk om het partijnummer van uw Inhixa te bewaren. Dus, elke keer dat u een nieuwe verpakking Inhixa krijgt, noteert u de datum en het partijnummer (dat op de verpakking staat na Partii) en bewaart u deze informatie op een veilige plaats.

Inhixa bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Inhixa toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
 - Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van Inhixa en moet u het het geneesmiddel zelf toedienen (zie de instructies hieronder over hoe u dit moet doen).

- Inhixa wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Inhixa kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.
- Inhixa kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.
- Inhixa niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel Inhixa u krijgt. De dosis Inhixa hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
 - Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Inhixa.
1. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten
 - De gebruikelijke dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
 - Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.
 2. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - ❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte gedurende een bepaalde periode minder mobiel bent*
 - De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Inhixa.
 - Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
 - Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Inhixa krijgen toegediend.
 - Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

❖ Nadat u een hartaanval heeft gehad

Inhixa kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of non-STEMI (NSTEMI). De hoeveelheid Inhixa die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De gebruikelijke dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook acetylsalicylzuur (aspirine) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Inhixa wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook Inhixa als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook acetylsalicylzuur (aspirine) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Inhixa die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u Inhixa moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst Inhixa heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Inhixa ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend.

3. Het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine

- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
- Inhixa wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit zonder naaldbescherming

Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

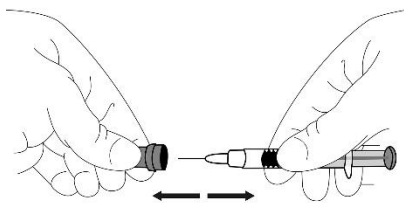
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.

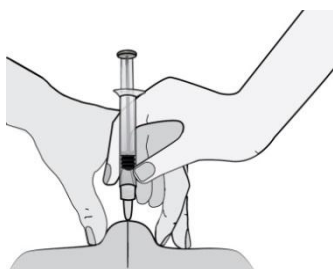


Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

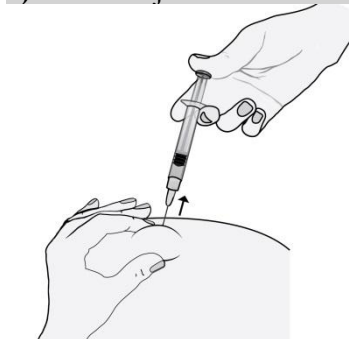
- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooï tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooï gedurende de injectie.

- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de volledige lengte van de naald in de huidplooï in.



- 8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooï vast gedurende de injectie.
- 9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken.



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

- 10) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Hoe uzelf Zelf toedienen van een injectie met Inhixa met een voorgevulde spuit met naaldbescherming

Aan de voorgevulde spuit is een naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken. Als u in staat bent om dit geneesmiddel aan uzelf toe te dienen, zal uw arts of verpleegkundige u laten zien

hoe dat moet. Probeer niet zelf de injectie te geven als u dit niet heeft geleerd. Als u twijfelt wat u moet doen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of verpleegkundige. Door de injectie op de juiste manier onder de huid toe te dienen (een zogenaamde ‘subcutane injectie’), kunt u pijn en blauwe plekken op de injectieplaats helpen verminderen.

Voordat u zichzelf injecteert met Inhixa

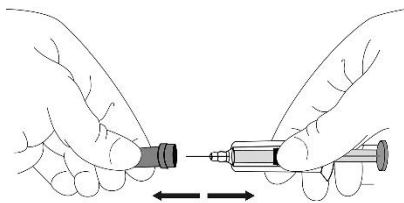
- Controleer de vervaldatum op het geneesmiddel. Niet gebruiken als de datum is verstreken.
- Controleer of de spuit niet beschadigd is en de vloeistof erin helder is. Is dat niet het geval, gebruik dan een andere spuit.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het er anders uitziet.
- Zorg ervoor dat u weet hoeveel u gaat injecteren.
- Controleer of er door de laatste injectie geen roodheid, veranderingen in huidkleur, zwelling of vocht is ontstaan of een pijnlijk gevoel. Als u deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Besluit waar u het geneesmiddel gaat injecteren. Wissel elke keer dat u injecteert van plaats van rechts naar links op uw buik. Dit geneesmiddel moet vlak onder de huid van uw buik worden geïnjecteerd, maar niet te dicht bij de navel of eventueel littekenweefsel (minstens 5 cm afstand houden).
- De voorgevulde spuit is gereed voor eenmalig gebruik.

Instructies om uzelf een injectie met Inhixa toe te dienen

- 1) Was uw handen en het gebied waar u gaat injecteren met water en zeep. Maak de huid droog.
- 2) Ga in een gemakkelijke houding zitten of liggen, zodat u ontspannen bent. Zorg ervoor dat u de plaats waar u gaat injecteren kunt zien. Een loungestoel, relaxstoel of bed met veel kussens in de rug is ideaal.
- 3) Kies een gebied rechts of links op uw buik. Houd minstens 5 cm afstand van de navel en de flanken.

Denk eraan: Injecteer uzelf niet binnen 5 cm van uw navel of vlak bij bestaande littekens of blauwe plekken. Wissel de plaats waar u injecteert af tussen de linker- en rechterzijde van uw buik, afhankelijk van waar u zich het laatst heeft geïnjecteerd.

- 4) Haal de plastic blisterverpakking met de voorgevulde spuit uit de doos. Open de blisterverpakking en verwijder de voorgevulde spuit.
- 5) Trek voorzichtig de naalddop van de spuit. Gooi het dopje weg. De voorgevulde spuit is gereed voor direct gebruik.



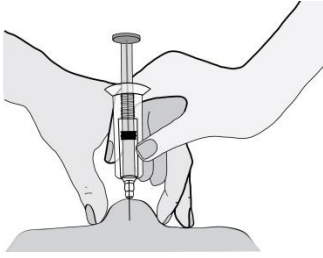
Druk **niet** op de zuiger om de luchtbel te verwijderen voordat u injecteert. De luchtbel mag niet worden verwijderd, omdat dit kan leiden tot verlies van het geneesmiddel. Zodra u het dopje heeft verwijderd, mag de naald nergens mee in aanraking komen. Op die manier blijft de naald schoon (steriel).

- 6) Houd de **spuit** in de hand waarmee u schrijft (zoals een potlood) en knijp met uw andere hand zachtjes een plooi tussen uw duim en wijsvinger in het gereinigde deel van uw buik.

Houd de huid vast in die plooi gedurende de injectie.

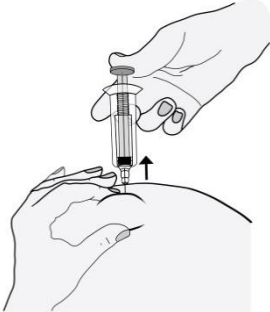
- 7) Houd de **spuit** zo dat de naald naar beneden wijst (verticaal in een hoek van 90°). Breng de

volledige lengte van de naald in de huidplooi in.



8) Druk de zuiger omlaag met uw duim. Zo injecteert u het geneesmiddel in het vetweefsel van de buik. Houd de huidplooi vast gedurende de injectie.

9) Verwijder de **naald** door deze er recht uit te trekken. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!



Om blauwe plekken te voorkomen, moet u de injectieplaats na de injectie niet wrijven.

10) Druk na een injectie stevig op de zuiger van de injectiespuit als de voorgevulde injectiespuit heeft zo'n element. De bescherming van de naald, in de vorm van een plastic cilinder, zal automatisch op de naald schuiven om deze volledig te bedekken.

"CLICK"



11) Gooi de gebruikte spuit in de naaldcontainer. Sluit het deksel stevig en plaats de container buiten bereik van kinderen.

Wanneer de container vol is, kunt u deze weggooien zoals uw arts of apotheker u heeft uitgelegd. Gooi het niet weg via het huishoudelijk afval.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Inhixa op bloedverdunningsmiddelen bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u op grond daarvan met Inhixa kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunningsmiddelen bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Inhixa*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u op grond daarvan met Inhixa kunt beginnen.

- *Overstappen van Inhixa op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen (bijv. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
Stop met het gebruik van Inhixa. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende Inhixa injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.
- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen op Inhixa*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met Inhixa tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Inhixa heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Inhixa injecteert of inslikt, breng het kind dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u dit middel blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Net als andere bloedverdunners (geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsel verminderen) kan Inhixa een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Stop het gebruik van enoxaparine en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- rode, schilferige en wijdverspreide uitslag met bultjes onder de huid en blaren in combinatie met koorts. De verschijnselen ontstaan meestal aan het begin van een behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:

- verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diep veneuze trombose
- kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Inhixa heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige huidvlekken met of zonder blaren.
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- De kleur van uw huid of ogen wordt geel en uw urine wordt donkerder wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen

meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

De verdunde oplossing moet binnen 8 uur gebruikt worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing er anders uitziet.

De Inhixa voorgevulde spuiten zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 15.000 IE (150 mg) enoxaparinenatrium.
Elke voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 12000 IE (120 mg) enoxaparinenatrium
Elke voorgevulde spuit van 0,1 ml bevat 15000 IE (150 mg) enoxaparinenatrium
- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

Hoe ziet Inhixa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml is 0,8 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een paarse polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 2, 10 en 30 voorgevulde spuiten
- 10 en 30 voorgevulde spuiten naaldbeschermer

Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml is 1 ml oplossing in:

- een heldere, kleurloze type I neutraal glazen spuitcilinder met vaste naald en naaldschacht afgesloten door middel van een chloorbutylrubberen dop en een donkerblauwe polypropyleen plunjerstaaf. De injectiespuiten kunnen extra worden uitgerust met een bescherming om een prikaccident na injectie te voorkomen.

Geleverd in verpakkingen van:

- 2, 10 en 30 voorgevulde spuiten

- 10 en 30 voorgevulde spuit met naaldbeschermer

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

Fabrikant

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warschau
Polen

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

France

Viatrix 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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Inhixa 30.000 IE (300 mg)/3 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
Inhixa 50.000 IE (500 mg)/5 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
Inhixa 100.000 IE (1000 mg)/10 ml oplossing voor injectie in een multidoseringscontainer
enoxaparinenatrium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Inhixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Inhixa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Inhixa bevat als de werkzame stof enoxaparinenatrium; dit is een zogenaamde ‘laagmoleculairgewicht heparine’ (*low-molecular-weight heparin* - LMWH).

Inhixa werkt op twee manieren.

- 1) Het stopt de groei van bestaande bloedstolsels. Dit helpt uw lichaam om deze stolsels af te breken zodat ze u geen schade kunnen toebrengen.
- 2) Het voorkomt de vorming van bloedstolsels in uw bloed.

Inhixa kan worden gebruikt voor:

- De behandeling van stolsels die in uw bloed aanwezig zijn.
- Het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:
 - voor en na een operatie
 - wanneer u een acute ziekte heeft en een periode van mindere mobiliteit (minder bewegen/lopen) tegemoet gaat
 - als u een bloedstolsel heeft gehad als gevolg van kanker, om te voorkomen dat zich nog meer bloedstolsels vormen
 - wanneer u plotseling een beklemmend pijnlijk gevoel op de borst ervaart (instabiele angina pectoris) (een aandoening waarin onvoldoende bloed uw hart bereikt)
 - na een hartaanval

Het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine (te gebruiken door mensen met ernstige nierproblemen).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor enoxaparine natrium of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Verschijnselen van een allergische reactie zijn, onder andere, huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- U bent allergisch voor heparine of andere heparines met een laag moleculair gewicht zoals nadroparine, tinzaparine of dalteparine.
- U heeft een reactie gehad op heparine wat leidde tot een ernstige daling van uw bloedplaatjes (trombocyten) - deze reactie noemen we een heparine-geïnduceerde trombocytopenie - in de afgelopen 100 dagen of uw bloed bevat antistoffen tegen enoxaparine.
- U heeft hevige bloedingen of u heeft een aandoening met een hoog risico op bloedingen (zoals een maagzweer, een recente operatie aan de hersenen of ogen), onder andere een recente beroerte.
- U gebruikt Inhixa voor de behandeling van bloedstolsels in uw lichaam en u zult binnen 24 uur een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaan.
- Als de patiënt een te vroeg geborene of pasgeborene is tot 1 maand oud vanwege het risico op ernstige vergiftiging, waaronder abnormale ademhaling ('gaspings'-syndroom)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Inhixa niet gebruiken samen met of in plaats van andere geneesmiddelen die tot de groep laagmoleculaire heparines behoren. Dit omdat zij niet exact hetzelfde zijn en niet dezelfde werking en gebruiksinstructies hebben.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Inhixa gebruikt, indien:

- u ooit een reactie op heparine heeft gehad wat leidde tot een ernstige daling in uw aantal bloedplaatjes
- u binnenkort een spinale of epidurale anesthesie of een lumbaalpunctie ondergaat (zie 'Operaties en anesthesie'): tussen het gebruik van Inhixa en de ingreep moet een wachttijd in acht worden genomen
- u ooit een nieuwe hartklep heeft ontvangen
- u endocarditis heeft (een ontsteking van de binnenwand van het hart)
- u een voorgeschiedenis heeft van maagzweren
- u recent een beroerte heeft gehad
- u hoge bloeddruk heeft
- u diabetes heeft of problemen met de bloedvaten in uw ogen veroorzaakt door diabetes (genaamd diabetische retinopathie)
- u recent bent geopereerd aan uw ogen of hersenen
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar) en in het bijzonder als u ouder bent dan 75 jaar
- u nierproblemen heeft
- u leverproblemen heeft
- u ondergewicht of overgewicht heeft
- u hoge kaliumwaarden in uw bloed heeft (dit kan gecontroleerd worden met een bloedtest)
- u momenteel geneesmiddelen gebruikt die een invloed hebben op bloedingen (zie de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Om de aantallen bloedplaatjes en de kaliumwaarde in uw bloed te controleren krijgt u mogelijk bloedtests voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken en tussentijds terwijl u het gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Inhixa is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Inhixa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de

mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Warfarine - een ander antistollingsmiddel dat wordt gebruikt als bloedverdunner
- Acetylsalicylzuur (ook bekend als aspirine of ASA), clopidogrel of andere geneesmiddelen die gebruikt worden tegen de vorming van bloedstolsels (zie ook in rubriek 3, 'Van antistollingsmiddel veranderen')
- Dextran-injecties - gebruikt als bloedvervanger
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac of andere geneesmiddelen bekend als niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen die gebruikt worden om pijn en zwelling te behandelen bij artritis en andere aandoeningen
- Prednisolon, dexamethason of andere geneesmiddelen die gebruikt worden voor astma, reumatoïde artritis en andere aandoeningen
- Geneesmiddelen die de kaliumwaarde in uw bloed verhogen, zoals kaliumzouten, afdrijvende plaspillen, sommige geneesmiddelen voor hartproblemen.

Operaties en verdoving

Als u een ruggenprik (lumbaalpunctie) krijgt of een operatie waarbij epidurale of spinale anesthesie wordt gebruikt, vertel uw arts dan dat u Inhixa gebruikt. Zie de rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'. Vertel het uw arts ook als u problemen heeft met uw wervelkolom of daaraan bent geopereerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u zwanger bent en u heeft een kunsthartklep, dan heeft u mogelijk een verhoogd risico op de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u borstvoeding geeft of u bent van plan dit te doen, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Inhixa heeft geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Terugvinden herkomst

Het is belangrijk om het partijnummer van uw Inhixa te bewaren. Dus, elke keer dat u een nieuwe verpakking Inhixa krijgt, noteert u de datum en het partijnummer (dat op de verpakking staat na Partii) en bewaart u deze informatie op een veilige plaats.

Inhixa bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis binnen het aanbevolen dosisbereik, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Inhixa bevat benzylalcohol

Inhixa bevat benzylalcohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzylalcohol kan een allergische reactie veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen.

Niet toedienen aan uw pasgeboren baby (jonger dan 4 weken), tenzij aanbevolen door uw arts. Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u een leveraandoening of nieraandoening heeft, of als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Uw arts of verpleegkundige zal u normaal gesproken Inhixa toedienen. Dit omdat het als een injectie wordt toegediend.
- Als u naar huis gaat, moet u mogelijk doorgaan met het gebruik van Inhixa en moet u het geneesmiddel zelf toedienen.
- Inhixa wordt gewoonlijk onder de huid (subcutaan) toegediend via een injectie.
- Inhixa kan via een injectie in uw ader (intraveneus) worden toegediend na bepaalde typen hartaanvallen of operaties.
- Inhixa kan worden toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie.

Inhixa niet in een spier injecteren.

Hoeveel u krijgt toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel Inhixa u krijgt. De dosis Inhixa die u krijgt, hangt af van de reden waarom het gebruikt wordt.
- Als u problemen heeft met uw nieren, krijgt u mogelijk een lagere dosis Inhixa.

1. De behandeling van bloedstolsels die in uw bloed zitten

- De gebruikelijke dosering is 150 IE (1,5 mg) per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per dag of 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per dag.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

2. Het voorkomen (preventie) van de vorming van bloedstolsels in de volgende situaties:

- ❖ *Als u geopereerd bent of vanwege uw ziekte gedurende een bepaalde periode minder mobiel bent*
- De dosis hangt af van de waarschijnlijkheid dat zich bij u een bloedstolsel vormt. U ontvangt iedere dag 2.000 IE (20 mg) of 4.000 IE (40 mg) Inhixa.
- Als u een operatie moet ondergaan, wordt uw eerste injectie gewoonlijk 2 uur tot 12 uur voor de operatie toegediend.
- Als u door uw ziekte minder mobiel bent, zult u gewoonlijk iedere dag 4.000 IE (40 mg) Inhixa krijgen toegediend.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

❖ *Nadat u een hartaanval heeft gehad*

Inhixa kan worden gebruikt voor twee soorten hartaanval, namelijk STEMI (ST-elevatie-myocardinfarct) of NSTEMI (non-ST-elevatie-myocardinfarct). De hoeveelheid Inhixa die u ontvangt, hangt af van uw leeftijd en het type hartaanval dat u heeft gehad.

NSTEMI-type hartaanval

- De gebruikelijke dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook acetylsalicylzuur (aspirine) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u jonger bent dan 75 jaar:

- Een eerste dosis van 3.000 IE (30 mg) Inhixa wordt toegediend via een injectie in een ader.
- Tegelijkertijd ontvangt u ook dit middel als injectie onder uw huid (subcutane injectie). De normale dosering is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- Uw arts zal u vragen om ook acetylsalicylzuur (aspirine) te gebruiken.
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

STEMI-type hartaanval als u 75 jaar of ouder bent:

- De gebruikelijke dosering is 75 IE (0,75 mg) per kilogram lichaamsgewicht, iedere 12 uur.
- De maximale hoeveelheid Inhixa die u bij de eerste twee injecties ontvangt is 7.500 IE (75 mg).
- Uw arts beslist hoelang u dit middel moet gebruiken.

Patiënten die een dotterbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI) moeten ondergaan:

Afhankelijk van het tijdstip waarop u voor het laatst Inhixa heeft ontvangen, beslist uw arts of u een extra dosis Inhixa ontvangt voorafgaand aan de dotterbehandeling. Deze wordt via een injectie in uw ader toegediend.

3. Het voorkómen van de vorming van bloedstolsels in de leidingen van uw dialysemachine

- De gebruikelijke dosis is 100 IE (1 mg) per kilogram lichaamsgewicht.
- Inhixa wordt toegevoegd aan het slangetje dat van uw lichaam naar de machine loopt (arteriële lijn) aan het begin van de dialysesessie. Deze hoeveelheid is normaal gesproken voldoende voor een sessie van 4 uur. Echter, uw arts kan een extra dosis van 50 IE tot 100 IE (0,5 tot 1 mg) toevoegen voor iedere kilogram lichaamsgewicht, indien nodig.

Van antistollingsmiddel veranderen

- *Het overstappen van Inhixa op bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine)*
Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt stoppen.
- *Het overstappen van bloedverdunners bekend als vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine) op Inhixa*
Stop met het nemen van de vitamine K-antagonist. Uw arts zal u vragen een bloedtest genaamd INR te laten doen en zal u laten weten wanneer u met dit middel kunt beginnen.
- *Overstappen van Inhixa op een behandeling met directe orale antistollingsmiddelen (bijv. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
Stop met het gebruik van Inhixa. Begin met de directe orale (via de mond) antistollingsmiddelen 0-2 uur voor het tijdstip waarop u normaal gesproken de volgende Inhixa injectie had gekregen, en houd het gebruikelijke schema verder aan.
- *Overstappen van een behandeling met directe orale antistollingsmiddel op Inhixa*
Stop met het gebruik van directe orale antistollingsmiddelen. Wacht met de start van de behandeling met dit middel tot 12 uur na de laatste dosis van het directe orale antistollingsmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel of te weinig Inhixa heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker, zelfs als u geen symptomen of problemen ervaart. Als een kind per ongeluk Inhixa injecteert of inslikt, breng het kind dan onmiddellijk naar de afdeling spoedeisende hulp van het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uzelf een dosis toe te dienen, doe dit dan alsnog zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen. Het bijhouden van een schema of dagboek zal u helpen geen dosis te vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is van belang dat u Inhixa blijft gebruiken tot uw arts besluit de injecties te stoppen. Indien u stopt, kunt u een bloedstolsel ontwikkelen, wat erg gevaarlijk kan zijn.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Net als andere bloedverdunners (geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsel verminderen) kan Inhixa een bloeding veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. In sommige gevallen wordt deze bloeding niet duidelijk opgemerkt.

Als u een bloeding krijgt die niet vanzelf ophoudt, of als u verschijnselen heeft die wijzen op overmatig bloeden (buitengewone zwakte, vermoeidheid, bleek zien, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling) neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Uw arts kan besluiten u onder observatie te plaatsen of uw geneesmiddelen te wijzigen.

Als u verschijnselen heeft die wijzen op een ernstige allergische reactie (zoals moeite met ademen, zwelling van de lippen, mond, keel of ogen) stop dan met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Stop het gebruik van enoxaparine en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

- rode, schilferige en wijdverspreide uitslag met bultjes onder de huid en blaren in combinatie met koorts. De verschijnselen ontstaan meestal aan het begin van een behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts indien:

- u verschijnselen heeft die wijzen op een blokkade van een bloedvat door een bloedstolsel, zoals:
 - verkrampende pijn, roodheid, warmte, of zwelling in een van uw benen – dit zijn symptomen van diep veneuze trombose
 - kortademigheid, pijn op de borst, flauwvallen of bloed ophoesten – dit zijn symptomen van een pulmonaire embolie (longembolie)
- u een pijnlijke uitslag heeft van donkere rode plekken onder de huid die niet wegtrekken als u erop drukt.

Uw arts kan u vragen een bloedtest te laten doen om uw aantal bloedplaatjes te controleren.

Algemene lijst van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Bloedingen
- Toenamen van leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- U loopt sneller een blauwe plek op dan voorheen. Dit kan gebeuren als er een probleem is met uw bloed door een laag aantal bloedplaatjes.
- Roze vlekken op uw huid. Waarschijnlijk komen deze vooral voor op de plaatsen waar u een injectie met Inhixa heeft ontvangen.
- Huiduitslag (netelroos, galbulten).
- Jeukende rode huid.
- Blauwe plekken of pijn op de injectieplaats.
- Verminderd aantal rode bloedcellen.
- Verhoogd aantal bloedplaatjes
- Hoofdpijn.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Plotselinge hevige hoofdpijn. Dit kan wijzen op een bloeding in de hersenen.
- Gevoeligheid of zwelling van de buik. Dit kan wijzen op een bloeding in uw buik.
- Grote rode, onregelmatige huidvlekken met of zonder blaren.
- Huidirritatie (lokale irritatie).
- De kleur van uw huid of ogen wordt geel en uw urine wordt donkerder wordt. Dit kan wijzen op een leverprobleem.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Ernstige allergische reactie. Verschijnselen hiervan zijn onder andere huiduitslag, problemen met slikken of ademen, zwelling van uw lippen, gezicht, keel of tong.
- Verhoogde kaliumwaarde in uw bloed. Dit is waarschijnlijker bij mensen met nierproblemen of diabetes. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Een verhoging van het aantal witte bloedcellen (eosinofielen) in uw bloed. Uw arts kan dit controleren met een bloedtest.
- Haaruitval.
- Botontkalking (osteoporose) (een aandoening waarbij uw botten gemakkelijker breken) na langdurig gebruik van dit middel.
- Tintelingen, gevoelloosheid en spierzwakte (met name in het onderste deel van uw lichaam) wanneer u een lumbaalpunctie of spinale verdoving heeft ondergaan.
- Verlies van controle over uw blaas of darmen.
- Verharding of bulten op de injectieplaats.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Na opening

Het is aangetoond dat het geneesmiddel chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 28 dagen bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt is het geneesmiddel na opening tot maximaal 28 dagen houdbaar bij een temperatuur beneden 25 °C. De gebruiker is zelf verantwoordelijk als wordt afgeweken van de bewaarperiode of de bewaarcondities.

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of 5% glucose oplossing voor injectie

Het is aangetoond dat het product chemisch en fysiek stabiel is voor een periode van 8 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningstechniek het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker zelf verantwoordelijk voor de bewaarperiode en de bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet alsde oplossing er anders uitziet.

Gooi alle ongebruikte geneesmiddel weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is enoxaparinenatrium.
Elke ml bevat 10.000 IE (100 mg) enoxaparinenatrium.
Eén injectieflacon (3,0 ml) bevat 30.000 IE (300 mg) enoxaparinenatrium.
Eén injectieflacon (5,0 ml) bevat 50.000 IE (500 mg) enoxaparinenatrium.
Eén injectieflacon (10,0 ml) bevat 100.000 IE (1000 mg) enoxaparinenatrium.
- De andere stoffen in dit middel zijn benzylalcohol (zie rubriek 2) en water voor injecties.

Hoe ziet Inhixa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

3 ml oplossing in: een heldere, kleurloze type I glazen injectieflacon verzegeld met een rubberen injectiedop en een witte dop van aluminium en plastic in een kartonnen doos.

Geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon.

5 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I glazen injectieflacon verzegeld met een rubberen injectiedop en een grijze dop van aluminium en plastic in een kartonnen doos.

Geleverd in verpakkingen van 5 injectieflacons.

10 ml oplossing in een heldere, kleurloze type I glazen injectieflacon verzegeld met een rubberen injectiedop en een witte dop van aluminium en plastic in een kartonnen doos.

Geleverd in verpakkingen van 1 en 5 injectieflacons.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

Fabrikant

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warschau
Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Malta

Minth Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

France

Viatrix Santé
+33 4 37 25 75 00

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

Κύπρος

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.