Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Chemi S.p.A.
Via Dei Lavoratori 54
20092 Cinisello Balsamo
Italien

Zulassung der Arzneispezialität

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Grundzahl: 12608775
Verfahren: 12608774

B E S C H E I D

S p r u c h

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen lässt auf Antrag der Firma Chemi S.p.A., 20092 Cinisello Balsamo, gemäß § 10 Abs. 8 und 15 in Verbindung mit § 20 des Arzneimittelgesetzes (AMG), BGBl. Nr. 185/1983 idgF, die Arzneispezialität

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Zul.Nr.: 240273

in der durch die Anlagen beschriebenen Form zur Abgabe im Inland bis fünf Jahre ab Rechtskraft des Zulassungsbescheids zu.

Anlagen:
Kennzeichnung
Fachinformation
Gebrauchsinformation
Zusammensetzung

Die Anlagen sind Bestandteil des Bescheides.

Gemäß Rezeptpflichtgesetz BGBl. I Nr. 413/1972 idgF iVm dem Arzneimittelgesetz BGBl. I Nr. 185/1983 idgF werden folgende Abgabebeschränkungen festgelegt:

"Apothekenpflichtig" und "Rezeptpflichtig"

Gemäß § 75k AMG besteht für Zulassungsinhaber die Verpflichtung, regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR) vorzulegen.

Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Rhythmus und Termine für die Vorlage der PSUR Berichte für die gegenständliche Arzneispezialität haben den geltenden gesetzlichen Bestimmungen, zutreffendenfalls der von der Europäischen Arzneimittelagentur über das europäische Internetportal für Arzneimittel (www.ema.europa.eu) öffentlich bekanntgemachten Liste zu entsprechen.

Auflagen:

Die Zulassung erfolgt unter nachstehenden, gemäß § 18 Abs. 3 leg. cit. vorgeschriebenen Auflagen:

Vorlage des Entwurfs der Kennzeichnung ("Mock-Up") in deutscher Sprache spätestens 4 Monate vor Inverkehrbringen der Arzneispezialität.

B e g r ü n d u n g

Zeitliche Geltung der Zulassung

Die Gültigkeit dieses Zulassungsbescheides endet nach fünf Jahren.
Der Zulassungsinhaber kann beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen unter Erfüllung der gesetzlichen Voraussetzung des § 20 AMG einen Antrag auf Verlängerung der Zulassung stellen.

Auflagen:

Als Ergebnis des Ermittlungsverfahrens sind aus Gründen der Arzneimittelsicherheit folgende Unterlagen vorzulegen:

Entwurf der Kennzeichnung ("Mock-Up") in deutscher Sprache

Gemäß § 45 Abs. 3 AVG, BGBl. Nr. 51/1991 idgF, wurde Ihnen mitgeteilt, dass diese Unterlagen noch vorgelegt werden müssen. Sie haben zur Kenntnis genommen, dass die genannten Unterlagen vor Inverkehrbringen der Arzneispezialität nachzureichen sind.

Gemäß § 18 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes ist die Zulassung einer Arzneispezialität erforderlichenfalls unter Vorschreibung solcher Auflagen zu erteilen, deren Erfüllung den Schutz der Gesundheit von Mensch oder Tier, die Arzneimittelsicherheit oder eine wirksame Seuchenbekämpfung gewährleisten soll.

Da die oben angeführten Unterlagen für den Schutz der Gesundheit sowie zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit erforderlich sind, war daher wie im Spruch zu entscheiden.

Da dem Antrag mit Ausnahme der oben begründeten Auflage vollinhaltlich Rechnung getragen wurde, entfällt eine weitere Begründung gemäß § 58 AVG, BGBl. Nr. 51/1991 idgF.

R e c h t s m i t t e l b e l e h r u n g

Gegen diesen Bescheid kann binnen **vier Wochen** nach Zustellung das Rechtsmittel der Beschwerde an das Bundesverwaltungsgericht erhoben werden.
Die Beschwerde hat die Bezeichnung des angefochtenen Bescheides, die Bezeichnung der belangten Behörde, die Gründe, auf die sich die Behauptung der Rechtswidrigkeit stützt, das Begehren und die Angaben, die erforderlich sind, um zu beurteilen, ob die Beschwerde rechtzeitig eingebracht ist, zu enthalten.

A

Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Die Beschwerde hat in schriftlicher Form zu erfolgen und ist an der Adresse des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5 in 1200 Wien, oder mittels Email an die Adresse basg@basg.gv.at einzubringen.

Das Bundesamt

Beck Gerhard, Türk Silvia, Wirthumer-Hoche Christa
am 14.9.2020

BUNDESAMT FÜR SICHERHEIT IM GESUNDHEITSWESEN
AMTSSIGNATUR

Dieses Dokument wurde amtssigniert.
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien

Signaturwert	eAl0f/TtmG1DPpfIpAGk/m kl0wf2o1PvwbmmnBp0vecgd1Dco P2hds2GSd2zlvtezezgPBSthvaW2au lhaSmo/tgpWB1t2T500rsoho/2 cvocdcl0WBrfabdSBcmnkmW12wunatW/ brSGcwakhgc/zuzPpDhhTutbls1 nf1cc5zlwmecB10DGvavAr0Tgahew

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10.000 I.E./ml (100 mg/ml) Injektionslösung
Fertigspritzen:
2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml
Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 2.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 20 mg) in 0,2 ml Wasser für Injektionszwecke.
4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml
Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 4.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 40 mg) in 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke.
6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml
Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 6.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 60 mg) in 0,6 ml Wasser für Injektionszwecke.
8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml
Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 8.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 80 mg) in 0,8 ml Wasser für Injektionszwecke.
10.000 I.E. (100 mg)/1 ml
Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 10.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 100 mg) in 1,0 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

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

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ghemaxan wird angewendet bei Erwachsenen zur:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei internistischen Patienten
Die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 I.E. (40 mg) mittels s.c. Injektion. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben. Der Nutzen für eine Therapiedauer von über 14 Tagen ist nicht nachgewiesen.

Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien
Enoxaparin-Natrium kann s.c. in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 I.E./kg (1,5 mg/kg) oder zweimal täglich 100 I.E./kg (1 mg/kg) verabreicht werden.

Die Wahl der Dosierung sollte anhand einer individuellen Bewertung des Patienten erfolgen, einschließlich dessen Risiko für eine Thromboembolie und für Blutungen. Eine Dosis von 150 IE/kg (1,5 mg/kg) einmal täglich sollte bei Patienten ohne Komplikationen mit einem geringen Risiko für eine erneute venöse Thromboembolie (VTE) angewendet werden. Eine Dosis von 100 I.E./kg (1 mg/kg) zweimal täglich sollte bei allen anderen Patienten, wie Patienten mit Adipositas, symptomatischer LE, Tumorerkrankung, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena-iliaca-) Thrombose angewendet werden.
Enoxaparin-Natrium wird über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen verschrieben.
Gegebenenfalls sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzien eingeleitet werden (siehe „Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien" am Ende von Abschnitt 4.2).

Prävention extrakorporaler Thromben während der Hämodialyse
Die empfohlene Dosis beträgt 100 I.E./kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium.
Bei Hämodialysepatienten mit einem hohen Blutungsrisiko sollte die Dosis auf 50 I.E./kg (0,5 mg/kg) bei doppeltem Gefäßzugang oder auf 75 I.E./kg (0,75 mg/kg) bei einfachem Gefäßzugang gesenkt werden.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten
Bei allen Anwendungsgebieten außer bei der Behandlung des STEMI ist bei älteren Patienten keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, es liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion" und Abschnitt 4.4).
Für die Behandlung des akuten STEMI bei älteren Patienten ≥ 75 Jahren darf kein anfänglicher i.v. Bolus gegeben werden. Die Behandlung wird mit 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. alle 12 Stunden begonnen (jeweils maximal 7.500 I.E. (75 mg) für die ersten beiden s.c. Dosen, gefolgt von 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. für alle weiteren Dosen). Für die Dosierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten „Eingeschränkte Nierenfunktion" und Abschnitt 4.4.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion:

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

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

Indikation	Dosisregime
Prophylaxe venöser thrombolischer Erkrankungen	2.000 I.E. (20 mg) s.c. einmal täglich
Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien	100 I.E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie der instabilen Angina pectoris und NSTEMI	100 I.E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. einmal täglich
Therapie des akuten STEMI (Patienten unter 75 Jahren)	1 × 3.000 I.E. (30 mg) i.v. Bolus plus 100 I.E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 I.E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden
Therapie des akuten STEMI (Patienten ab 75 Jahren)	Kein initialer i.v. Bolus, 100 I.E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. und dann 100 I.E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht s.c. alle 24 Stunden

Die empfohlenen Dosisanpassungen gelten nicht für das Anwendungsgebiet Hämodialyse.

- Mäßig und leicht eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Art der Anwendung
Ghemaxan darf nicht intramuskulär appliziert werden.
Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Operationen, zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien, zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des NSTEMI sollte Enoxaparin-Natrium als s.c. Injektion verabreicht werden.

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

Die Fertigspritze zur Einmalgabe kann sofort angewendet werden.

- Technik der s.c. Injektion

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

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

Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten anterolateralen oder posterolateralen Bauchwand alternieren. Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden. Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Bei Fertigspritzen mit Nadelschutz ist folgendes zu beachten: Die Nadelsicherung wird am Ende einer Injektion ausgelöst (siehe Hinweise in Abschnitt 6.6).

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

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

Die Therapie des akuten STEMI wird mit einer einzelnen i.v. Bolusinjektion begonnen, auf die unmittelbar eine s.c. Injektion folgt. Für eine i.v. Injektion kann entweder eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche oder eine Fertigspritze verwendet werden. Enoxaparin-Natrium sollte über einen i.v. Zugang appliziert werden. Es sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig appliziert werden. Um das mögliche Vermischen von Enoxaparin-Natrium mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, sollte der gewählte i.v. Zugang vor und nach der i.v. Bolusgabe von Enoxaparin-Natrium mit ausreichend Natriumchlorid- oder Dextroselösung gespült werden, um Arzneimittelreste aus dem Port zu entfernen. Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich mit isotoner Natriumchloridlösung oder 5 % Dextrose in Wasser gegeben werden.

- Initialer Bolus 3.000 I.E. (30 mg)

Bei Verwendung einer graduierten Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze für den initialen Bolus von 3.000 I.E. (30 mg) ist das überschüssige Volumen zu verwerfen, um in der Spritze nur eine Dosis von 3.000 I.E. (30 mg) zu behalten. Die Dosis mit 3.000 I.E. (30 mg) kann danach direkt in den i.v. Zugang injiziert werden.

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

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

Zur Gewährleistung der Exaktheit des geringen Injektionsvolumens wird empfohlen, den Wirkstoff auf 300 I.E./ml (3 mg/ml) zu verdünnen.

Um eine Lösung mit 300 I.E./ml (3 mg/ml) mithilfe einer Fertigspritze mit 6.000 I.E. (60 mg) Enoxaparin-Natrium zu erhalten, wird empfohlen, einen 50-ml-Infusionsbeutel (z. B. mit entweder isotoner Kochsalzlösung oder 5 % Dextrose in Wasser für Injektionszwecke) folgendermaßen zu verwenden:
30 ml Flüssigkeit sind aus dem Infusionsbeutel mit einer Spritze zu nehmen und zu verwerfen. Den gesamten Inhalt der 6.000 I.E. (60 mg) Enoxaparin-Natrium-Fertigspritze in die im Beutel verbleibenden 20 ml injizieren. Der Beutelinhalt ist vorsichtig zu vermischen. Nun ist das benötigte Volumen der verdünnten Lösung mit einer Spritze zur Verabreichung in den i.v. Zugang zu entnehmen.

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

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

Gewicht	**Erforderliche Dosis 30 I.E./kg (0,3 mg/kg)**		**Zu injizierendes Volumen bei einer Verdünnung auf eine Endkonzentration von 300 I.E. (3 mg)/ml**
[kg]	**[I.E.]**	**[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

- Injektion in den arteriellen Schenkel des Dialysekreislaufs:

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

Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulanzien

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

Die klinische Überwachung und Bestimmung von Laborwerten (Prothrombinzeit, ausgedrückt als International Normalized Ratio [INR]) muss intensiviert werden, um die Wirkung der VKA zu überwachen.
Da es eine Zeitverzögerung bis zum maximalen Effekt des VKA gibt, sollte die Enoxaparin-Natrium-Therapie in einer konstanten Dosis so lange wie nötig fortgesetzt werden, bis die INR bei zwei aufeinander folgenden Bestimmungen im für das Indikationsgebiet gewünschten therapeutischen Bereich liegt.
Für Patienten, die derzeit einen VKA erhalten, sollte der VKA abgesetzt werden und die erste Dosis von Enoxaparin-Natrium gegeben werden, wenn die INR unter den therapeutischen Bereich gefallen ist.

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

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

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

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

- *Dosierung zur Prophylaxe*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in prophylaktischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 12 Stunden einzuhalten.
Bei kontinuierlichen Verfahren sollte ein vergleichbares Zeitintervall von mindestens 12 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdoppelung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder -entfernen auf mindestens 24 Stunden in Erwägung zu ziehen.
Die Initiierung von Enoxaparin-Natrium 2.000 I.E. (20 mg) 2 Stunden präoperativ ist nicht vereinbar mit einer rückenmarksnahen Anästhesie.

- *Dosierung zur Behandlung*

Zwischen der letzten Injektion von Enoxaparin-Natrium in therapeutischen Dosen und der Nadel- oder Katheterplatzierung ist ein punktionsfreies Intervall von mindestens 24 Stunden einzuhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).
Bei kontinuierlichen Verfahren soll ein ähnliches Zeitintervall von 24 Stunden vor dem Entfernen des Katheters eingehalten werden.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min ist eine Verdopplung des Zeitintervalls bis zur Punktion/zum Kathetersetzen oder -entfernen auf mindestens 48 Stunden in Erwägung zu ziehen.
Patienten, die das zweimal tägliche Dosierungsschema erhalten (d. h. 75 I.E./kg (0,75 mg/kg) zweimal täglich oder 100 I.E./kg (1 mg/kg) zweimal täglich), sollten die zweite Enoxaparin-Natrium-Dosis weglassen, um ein ausreichendes Zeitintervall vor dem Setzen bzw. Entfernen des Katheters zu ermöglichen.

Eine Anti-Xa-Aktivität ist zu den vorgenannten Zeitpunkten noch feststellbar und diese Intervalle garantieren nicht, dass ein rückenmarknahes Hämatom vermieden wird.
Entsprechend ist in Erwägung zu ziehen, für mindestens 4 Stunden nach der Spinal-/Periduralpunktion bzw. Katheterentfernung kein Enoxaparin-Natrium zu geben. Das Zeitintervall muss auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung, sowohl des Risikos einer Thrombose als auch des

Risikos für Blutungen, vor dem Hintergrund des Verfahrens und den Risikofaktoren des Patienten festgelegt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Enoxaparin-Natrium darf nicht angewendet werden bei:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Allgemeiner Hinweis*

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

- *Vorgeschichte einer HIT (> 100 Tage zurückliegend)*

Die Anwendung von Enoxaparin-Natrium bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine immunvermittelte HIT innerhalb der letzten 100 Tage aufgetreten ist oder bei denen zirkulierende Antikörper nachgewiesen wurden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zirkulierende Antikörper können über mehrere Jahre bestehen bleiben.
Bei Patienten, die in der Vorgeschichte eine heparininduzierte Thrombozytopenie (> 100 Tage) ohne zirkulierende Antikörper aufweisen, ist Enoxaparin-Natrium mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Enoxaparin-Natrium darf in diesen Fällen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung alternativer, heparinunabhängiger Therapieoptionen (z. B. Danaparoid-Natrium oder Lepirudin) getroffen werden.

- *Überwachung der Thrombozytenzahl*

Das Risiko einer antikörpervermittelten HIT besteht auch bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Sollte eine Thrombozytopenie auftreten, ist dies üblicherweise zwischen dem 5. und 21. Tag der Enoxaparin-Natrium-Behandlung der Fall.
Das Risiko einer HIT ist bei postoperativen Patienten und vor allem nach Herzoperationen und bei Tumorpatienten erhöht.
Daher wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Enoxaparin-Natrium und anschließend im Verlauf der Therapie regelmäßig die Thrombozytenzahl zu bestimmen.
Beim Auftreten von klinischen Symptomen, die eine HIT vermuten lassen (jeder neue Vorfall einer arteriellen und/oder venösen Thromboembolie, jede schmerzhafte Hautläsion an der Injektionsstelle, jede allergische oder anaphylaktoide Reaktion während der Behandlung), sollte die Thrombozytenzahl überprüft werden. Patienten müssen über diese Symptome aufgeklärt werden und müssen bei deren Auftreten umgehend ihren Arzt konsultieren.

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

- *Blutungen*

Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung überall auftreten. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte deren Ursprung lokalisiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.
Enoxaparin-Natrium ist, wie auch alle anderen Antikoagulanzien, mit Vorsicht anzuwenden bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie:

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

- *Laboruntersuchungen*

In prophylaktischen Dosen gegen venöse Thromboembolien hat Enoxaparin-Natrium keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungszeit und allgemeine Gerinnungsparameter, die Thrombozytenaggregation oder die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten.
Bei der Anwendung von Enoxaparin-Natrium in höheren Dosen kann es zu einer Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) kommen. Es besteht keine lineare Korrelation zwischen einer verlängerten aPTT und ACT und einer zunehmenden antithrombotischen Aktivität von Enoxaparin-Natrium. Daher sind Verlängerungen der aPTT und ACT ungeeignet und unzuverlässig in der Überwachung der Enoxaparin-Natrium-Aktivität.

- *Peridural-/Spinalanästhesie bzw. Lumbalpunktion*

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

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

Wenn der Arzt entscheidet, in Verbindung mit einer Peridural-/Spinalanästhesie, -analgesie oder einer Lumbalpunktion ein Antikoagulans zu verabreichen, muss der Patient regelmäßig überwacht werden um jegliche Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Störungen (Gefühllosigkeit oder Schwäche in den unteren Extremitäten), Darm- und/oder Blasenfunktionsstörung zu erkennen. Patienten sind anzuweisen, unverzüglich das medizinische Fachpersonal oder den Arzt zu informieren, wenn sie eines der oben angeführten Anzeichen oder Symptome bemerken. Bei Verdacht auf Anzeichen oder Symptome eines

Spinalhämatoms sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der Erwägung einer spinalen Dekompression, auch wenn diese Behandlung neurologischen Folgeschäden nicht vorbeugen bzw. entgegenwirken kann.

- *Hautnekrosen und kutane Vaskulitis*

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

- *Perkutane Koronarintervention*

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

- *Akute infektiöse Endokarditis*

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

- *Mechanische künstliche Herzklappen*

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

- *Schwangere mit mechanischen künstlichen Herzklappen*

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

- *Ältere Patienten*

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

- *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium erhöht, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist.

Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen und eine Überwachung der biologischen Aktivität durch Messung der Anti-Xa-Aktivität sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Aufgrund fehlender Daten in dieser Gruppe wird Enoxaparin-Natrium bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) nicht empfohlen, außer zur Prävention einer Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf während der Hämodialyse.
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) wird aufgrund der signifikant erhöhten Konzentration von Enoxaparin-Natrium im Serum empfohlen, im therapeutischen und prophylaktischen Dosisbereich die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).
Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) oder leicht (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

- *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

- *Patienten mit geringem Körpergewicht*

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

- *Adipöse Patienten*

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

- *Hyperkaliämie*

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

- *Rückverfolgbarkeit*

NMH sind biologische Arzneimittel. Um die Rückverfolgbarkeit von NMH zu verbessern, wird empfohlen, dass Ärzte den Handelsnamen und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels in die Patientenakte aufnehmen.

- *Natriumgehalt*

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<u>Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:</u>

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

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

- systemische Salicylate, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und NSAR einschließlich Ketorolac,
- andere Thrombolytika (z. B. Alteplase, Reteplase, Streptokinase, Tenecteplase, Urokinase) und Antikoagulanzien (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen:*

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Beim Menschen gibt es keinen Anhalt dafür, dass Enoxaparin-Natrium im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon die Plazentaschranke passiert. Zum ersten Trimenon liegen keine Daten vor.
Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Fetotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen zeigten, dass Enoxaparin-Natrium nur in geringem Umfang die mütterliche Plazenta passiert.
Enoxaparin-Natrium sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der Arzt eine klare Notwendigkeit festgestellt hat.
Schwangere Frauen, die Enoxaparin-Natrium erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Blutungen oder übermäßiger Antikoagulation untersucht werden und vor dem hämorrhagischen Risiko gewarnt werden. Insgesamt deuten die Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen, Thrombozytopenie oder Osteoporose im Vergleich zu dem Risiko von Nichtschwangeren hin, anders als es bei Schwangeren mit künstlichen Herzklappen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).
Wenn eine Periduralanästhesie geplant ist, wird empfohlen, die Enoxaparin-Natrium-Behandlung vorher abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Häufig: Blutung, Blutungsanämie*, Thrombozytopenie, Thrombozytose
- Selten: Eosinophilie*
- Selten: Fälle von immunologisch bedingter allergischer Thrombozytopenie mit Thrombose; manchmal ging die Thrombose mit den Komplikationen Organinfarkt oder Ischämie der Gliedmaßen einher (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems
- Häufig: allergische Reaktionen
- Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Schock*

Erkrankungen des Nervensystems
- Häufig: Kopfschmerzen*

Gefäßerkrankungen

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Untersuchungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

Dazu gehörten schwere Blutungen, die bei maximal 4,2 % der Patienten (chirurgische Patienten) berichtet wurden. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Bei chirurgischen Patienten wurden Blutungskomplikationen als schwer definiert, wenn (1) die Blutung ein klinisch bedeutsames Ereignis verursachte oder (2) die Blutung von einem Abfall der Hämoglobinwerte um ≥ 2 g/dl oder einer Transfusion von mindestens 2 Einheiten eines Blutprodukts begleitet wurde. Eine retroperitoneale oder intrakranielle Blutung wurde immer als schwer eingestuft.
Wie bei anderen Antikoagulanzien kann eine Blutung beim Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren auftreten: z. B. Organläsionen mit Blutungsneigung, invasive Verfahren oder gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Systemorganklasse	**Prophylaxe bei chirurgischen Patienten**	**Prophylaxe bei internistischen Patienten**	**Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE**	**Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen MI**	**Behandlung von Patienten mit akutem STEMI**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Sehr häufig:* Blutung* *Selten:* retroperitoneale	*Häufig:* Blutung*	*Sehr häufig:* Blutung* *Gelegentlich:* intrakranielle	*Häufig:* Blutung* *Selten:* retroperitoneale Blutung	*Häufig:* Blutung* *Gelegentlich:* intrakranielle Blutung,

	Blutung		Blutung, retroperitoneale Blutung		retroperitoneale Blutung

*: wie Hämatom, Ekchymose fern der Injektionsstelle, Wundhämatom, Hämaturie, Epistaxis und gastrointestinale Blutung.

Thrombozytopenie und Thrombozytose

Systemorganklasse	**Prophylaxe bei chirurgischen Patienten**	**Prophylaxe bei internistischen Patienten**	**Behandlung von Patienten mit TVT mit oder ohne LE**	**Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-Q-Wellen MI**	**Behandlung von Patienten mit akutem STEMI**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Sehr häufig*: Thrombozytose* *Häufig:* Thrombozytopenie	*Gelegentlich:* Thrombozytopenie	*Sehr häufig*: Thrombozytose * *Häufig:* Thrombozytopenie	*Gelegentlich:* Thrombozytopenie	*Häufig:* Thrombozytose *, Thrombozytopenie *Sehr selten:* immunoallergische Thrombozytopenie

*: Thrombozytenanstieg > 400 G/l

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

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

Therapiemaßnahmen

Die gerinnungshemmenden Wirkungen können durch langsame i.v. Injektion von Protamin weitgehend neutralisiert werden. Die Protamindosis hängt von der verabreichten Enoxaparin-Natrium-Dosis ab: 1 mg Protamin neutralisiert die gerinnungshemmende Aktivität von 100 I.E. (1 mg) Enoxaparin-Natrium, wenn Enoxaparin-Natrium in den vorangegangenen 8 Stunden verabreicht wurde. Eine Infusion von 0,5 mg Protamin pro 100 I.E. (1 mg) Enoxaparin-Natrium kann angewendet werden, wenn Enoxaparin-Natrium mehr als 8 Stunden vor der Gabe von Protamin verabreicht wurde

oder wenn eine zweite Gabe von Protamin als erforderlich erachtet wird. Liegt die Injektion von Enoxaparin-Natrium mehr als 12 Stunden zurück, ist eine Protamingabe möglicherweise nicht mehr erforderlich. Allerdings kann auch mit hohen Dosen von Protamin die Anti-Xa-Aktivität von Enoxaparin-Natrium nie vollständig neutralisiert werden (maximal etwa 60 %) (siehe Fachinformation der jeweiligen Protaminsalze).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotisches Mittel, Heparingruppe. ATC-Code: B01AB05.

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

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

Über die Anti-Xa/IIa-Wirkung hinaus wurden weitere antithrombotische und entzündungshemmende Eigenschaften von Enoxaparin-Natrium bei Probanden und Patienten sowie in nicht klinischen Modellen identifiziert.
Diese umfassen die AT-III-abhängige Hemmung anderer Gerinnungsfaktoren, wie des Faktors VIIa, die Induktion der Freisetzung des endogenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und eine verminderte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) aus dem Gefäßendothel in den Blutkreislauf. Diese Faktoren tragen bekanntermaßen zur antithrombotischen Gesamtwirkung von Enoxaparin-Natrium bei.
In prophylaktischen Dosen werden keine signifikanten Änderungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) beobachtet. Die Applikation von therapeutischen Dosen führte zur Verlängerung der Kontrollwerte der aPTT um das 1,5- bis 2,2-Fache bei maximaler Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Prävention venöser thromboembolischer Erkrankungen bei einem chirurgischen Eingriff

- Verlängerte VTE-Prophylaxe nach erfolgtem orthopädischen Eingriff

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

Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Enoxaparin-Natrium 4.000 I.E. (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)	**Placebo einmal täglich s.c. n (%)**
Anzahl der behandelten Patienten mit verlängerter Prophylaxe	90 (100)	89 (100)
Gesamt-VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Gesamt TVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale TVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-Wert vs. Placebo = 0,008 #p-Wert vs. Placebo = 0,537		

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

- Verlängerte TVT-Prophylaxe nach Tumoroperation

In einer doppelblinden, multizentrischen Studie wurden ein vierwöchiges und ein einwöchiges Dosierungsschema für die Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bei 332 Patienten, die sich elektiven Eingriffen bei Tumoren im Becken- und Bauchbereich unterzogen, verglichen. Die Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium (4.000 I.E. (40 mg) s.c.) täglich über einen Zeitraum von 6 bis 10 Tagen und anschließend randomisiert für weitere 21 Tage entweder Enoxaparin-Natrium oder Placebo. Eine bilaterale Phlebographie erfolgte zwischen dem 25. und 31. Tag oder früher, wenn Symptome einer venösen Thromboembolie auftraten. Die Patienten wurden 3 Monate lang nachbeobachtet. Eine vierwöchige Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff bei einem Tumor im Bauch- und Beckenbereich reduzierte signifikant die Inzidenz von phlebographisch nachgewiesenen Thrombosen im Vergleich zur einwöchigen Enoxaparin-Natrium-Prophylaxe. Der Anteil der venösen Thromboembolie am Ende der doppelblinden Phase betrug 12,0 % (n = 20) in der Placebo-Gruppe und 4,8 % (n = 8) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe; p = 0,02. Diese Differenz persistierte über die 3 Monate (13,8 % vs. 5,5 % [n = 23 vs. 9], p = 0,01). Es traten keine Unterschiede bezüglich der Blutungsrate oder der Rate anderer Komplikationen während der doppelblinden und der Follow-up-Phase auf.

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

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

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

	Enoxaparin-Natrium 2.000 I.E. (20 mg) einmal täglich s.c. n (%)	**Enoxaparin-Natrium 4.000 I.E. (40 mg) einmal täglich s.c. n (%)**	**Placebo n (%)**
Alle behandelten internistischen Patienten während einer akuten Erkrankung	287 (100)	291(100)	288 (100)
Gesamt-VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Gesamt-TVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale TVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venöse Thromboembolien, einschließlich TVT, LE und Tod durch das thromboembolische Ereignis *p-Wert vs. Placebo = 0,0002			

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

Therapie tiefer Venenthrombosen mit oder ohne Lungenembolie
In einer multizentrischen Studie mit Parallelgruppen erhielten 900 Patienten mit akuter TVT in den unteren Extremitäten mit oder ohne Lungenembolie bei stationärer Behandlung randomisiert entweder (1) 150 I.E./kg (1,5 mg/kg) Enoxaparin-Natrium einmal täglich s.c., (2) 100 I.E./kg (1 mg/kg) Enoxaparin-Natrium alle 12 Stunden s.c. oder (3) einen i.v. Bolus (5.000 I.E.) Heparin mit anschließender Dauerinfusion (um eine aPTT von 55 bis 85 Sekunden zu erreichen). Insgesamt 900 Patienten wurden in der Studie randomisiert und alle Patienten wurden behandelt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Warfarin-Natrium (anhand der Prothrombinzeit angepasste Dosis, um eine INR von 2,0 bis 3,0 zu erreichen), begonnen innerhalb von 72 Stunden nach Initiation der Enoxaparin-Natrium- oder der Standardheparintherapie und für 90 Tage fortgesetzt. Die Enoxaparin-Natrium- oder Standardheparintherapie wurden über mindestens 5 Tage und bis zum Erreichen der Zielwert-INR für Warfarin-Natrium verabreicht. Beide Dosierungsschemata von Enoxaparin-Natrium waren bezüglich der Risikoreduktion von wiederkehrenden venösen Thromboembolien (TVT und/oder PE) äquivalent zur Standardheparintherapie. Die Wirksamkeitsdaten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

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

VTE = venöse Thromboembolien (TVT mit/oder LE)

*Die 95%igen Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede des Gesamt-VTEs waren:

- Enoxaparin-Natrium einmal täglich vs. Heparin (–3,0 bis 3,5)
- Enoxaparin-Natrium alle 12 h vs. Heparin (–4,2 bis 1,7).

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

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

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

Bei 4.716 Patienten wurde eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt, bei der die verblindete Studienmedikation als antithrombotische Therapie eingesetzt wurde. Daher wurde bei Patienten unter Enoxaparin-Natrium die perkutane Koronarintervention ohne Absetzen von Enoxaparin (keine Änderung der Medikation) gemäß dem durch vorangegangene Studien belegten Dosierungsschema durchgeführt, d. h. ohne zusätzliche Enoxaparin-Natrium -Gabe, wenn die letzte s.c. Injektion weniger als 8 Stunden vor der Ballondehnung gegeben wurde, bzw. mit einem i.v. Bolus von 30 I.E./kg (0,3 mg/kg) Enoxaparin-Natrium, wenn die letzte s.c. Injektion mehr als 8 Stunden vor der Ballondehnung verabreicht wurde.
Enoxaparin-Natrium reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts aus Tod jeglicher Ursache oder erneutem Myokardinfarkt in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (9,9 % in der Enoxaparin-Natrium -Gruppe und 12,0 % in der Gruppe unter unfraktioniertem Heparin), mit einer relativen Risikoreduktion um 17 % ($p < 0,001$).
Die Vorteile der Therapie mit Enoxaparin-Natrium, die sich in mehreren Wirksamkeitsparametern äußerten, zeigten sich nach 48 Stunden, zu einer Zeit in der das relative Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit unfraktioniertem Heparin um 35 % reduziert ($p < 0,001$) war.
Der positive Effekt von Enoxaparin-Natrium auf den primären Endpunkt zeigte sich konstant in allen wichtigen Untergruppen, einschließlich nach Alter, Geschlecht, Lokalisation des Myokardinfarktes, Diabetes, Myokardinfarkt in der Anamnese, Art des verwendeten Fibrinolytikums und Zeit bis zum Beginn der Therapie mit der Studienmedikation.
Es gab einen signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Enoxaparin-Natrium im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung einer perkutanen Koronarintervention unterzogen (relative Risikoreduktion um 23 %) oder medikamentös behandelt wurden (relative Risikoreduktion um 15 %; Interaktionstest: $p = 0,27$).
Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts aus Tod, erneutem Myokardinfarkt oder intrakranieller Blutung nach 30 Tagen (als Maß für den klinischen Gesamtvorteil) war in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (10,1 %) signifikant ($p < 0,0001$) niedriger als in der Heparin-Gruppe (12,2 %), was eine Reduktion des relativen Risikos um 17 % zugunsten der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium darstellt.
Die Häufigkeit schwerer Blutungen nach 30 Tagen war signifikant höher ($p < 0,0001$) in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (2,1 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (1,4 %). Es gab eine höhere Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen in der Enoxaparin-Natrium-Gruppe (0,5 %) gegenüber der Heparin-Gruppe (0,1 %), während die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen in beiden Gruppen ähnlich war (0,8 % Enoxaparin-Natrium-Gruppe versus 0,7 % mit Heparin).

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

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

Ghemaxan ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen, (https://www.basg.gv.at/) verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 4.000 I.E. (40 mg) einmal täglich bzw. 150 I.E./kg (1,5 mg/kg) einmal täglich wird der Steady State bei Probanden am 2. Tag erreicht, wobei das durchschnittliche Expositionsverhältnis etwa 15 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Nach wiederholter s.c. Verabreichung von 100 I.E./kg (1 mg/kg) zweimal täglich wird der Steady State zwischen dem 3. und 4. Tag erreicht, wobei die durchschnittliche Exposition etwa 65 % höher als nach einer Einzelgabe ist. Die mittleren Spitzen- bzw. Talspiegel der Anti-Xa-Aktivität betragen circa 1,2 I.E./ml bzw. 0,52 I.E./ml.

Das Injektionsvolumen sowie der Dosierungsbereich von 100 bis 200 mg/ml haben keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik bei gesunden Probanden.
Die Pharmakokinetik von Enoxaparin-Natrium verhält sich augenscheinlich linear über den empfohlenen Dosisbereich. Die intra- und interindividuelle Variabilität bei Patienten ist gering. Nach wiederholter s.c. Verabreichung erfolgt keine Akkumulation.

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

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

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

Elimination
Enoxaparin-Natrium ist ein Wirkstoff mit geringer Clearance und einer mittleren Plasma-Clearance der Anti-Xa-Aktivität von 0,74 l/h nach einer 6-stündigen i.v. Infusion von 150 I.E./kg (1,5 mg/kg). Die Elimination verläuft augenscheinlich monophasisch, die Halbwertszeit beträgt nach einmaliger s.c. Verabreichung etwa 5 Stunden und nach wiederholter Verabreichung bis zu etwa 7 Stunden.

Die renale Clearance aktiver Fragmente repräsentiert circa 10 % der verabreichten Dosis und die renale Gesamt-Clearance aktiver und nicht aktiver Fragmente liegt bei 40 % der Dosis.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

Körpergewicht
Nach wiederholter s.c. Gabe von 150 I.E./kg (1,5 mg/kg) einmal täglich ist die mittlere AUC der Anti-Xa-Aktivität im Steady State bei adipösen Probanden (BMI 30–48 kg/m^2) geringfügig größer als bei nicht adipösen Kontrollpersonen, während die maximale Anti-Xa-Aktivität im Plasma nicht erhöht ist. Die gewichtsadjustierte Clearance nach s.c. Gabe ist bei adipösen Patienten erniedrigt.
Bei Gabe einer nicht an das Körpergewicht angepassten Dosis war die Anti-Xa-Exposition nach einmaliger s.c. Dosis von 4.000 I.E. (40 mg) bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht (< 45 kg) um 52 % und bei Männern mit niedrigem Körpergewicht (< 57 kg) um 27 % größer als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (siehe Abschnitt 4.4).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

s.c. Injektion
Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen.

i.v. (Bolus-)Injektion (nur bei akutem STEMI):
Enoxaparin-Natrium kann unbedenklich zusammen mit isotoner Natriumchloridlösung (0,9%) oder 5% Dextrose in Wasser verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Arzneimittel zum Einmalgebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionslösung in einer 0,5-ml- oder 1-ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit integrierter Nadel und Nadelschutz (synthetisches Polyisoprengummi). Der Kolben ist mit einem Elastomer-Kolbenstopfen (Chlorobutylgummi) verschlossen. Die Injektionslösung ist in zwei verschiedenen Ausstattungen erhältlich:

1. Spritze mit Nadelschutz

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) Fertigspritzen

Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) Fertigspritzen

Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Packungen mit 2, 6 oder 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

2. Spritze ohne Nadelschutz

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 Fertigspritzen

Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10 Fertigspritzen

Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze kann sofort verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Zur intravenösen Infusion kann das Arzneimittel in isotoner Kochsalzlösung (0,9 %) oder 5 % Dextrose in Wasser verdünnt werden.
Die Lösung muss vor der Anwendung visuell überprüft werden. Sie darf nicht verwendet werden, wenn Veränderungen sichtbar sind.
Ghemaxan Fertigspritzen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt; nicht verwendete Arzneimittelreste sind zu verwerfen.
Die Fertigspritzen sind mit oder ohne Nadelschutz ausgestattet. Die Hinweise zur Handhabung sind in der Packungsbeilage enthalten.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

HINWEISE ZUR HANDHABUNG: FERTIGSPRITZE

Die Selbstinjektion von Ghemaxan

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

Vor der Selbstinjektion von Ghemaxan

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt ist und das Arzneimittel darin als klare Lösung erscheint. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn es verändert aussieht.
- Vergewissern Sie sich über die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion an Ihrem Bauch eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder noch immer schmerzende Injektionsstelle hinterlassen hat. Ist dies der Fall, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und der rechten Bauchseite. Ghemaxan soll direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder an vorhandenem Narbengewebe (mindestens 5 cm davon entfernt) injiziert werden.

Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und in folgenden Ausstattungen erhältlich:

- mit Nadelschutz
- ohne Nadelschutz

Anleitung zur Selbstinjektion von Ghemaxan:

Legen Sie sich für die Injektion bitte hin. Ghemaxan wird tief subkutan (unter die Haut) injiziert. Bei der Anwendung sollte stets zwischen dem linken vorderen, rechten vorderen, linken hinteren und rechten hinteren Bereich der Bauchwand abgewechselt werden. Führen Sie die Nadel in Ihrer ganzen Länge in eine Hautfalte ein, die Sie während des gesamten Injektionsvorgangs zwischen Daumen und Zeigefinger halten. Um blaue Flecken zu vermeiden, sollten Sie die Injektionsstelle nach der Injektion nicht reiben.

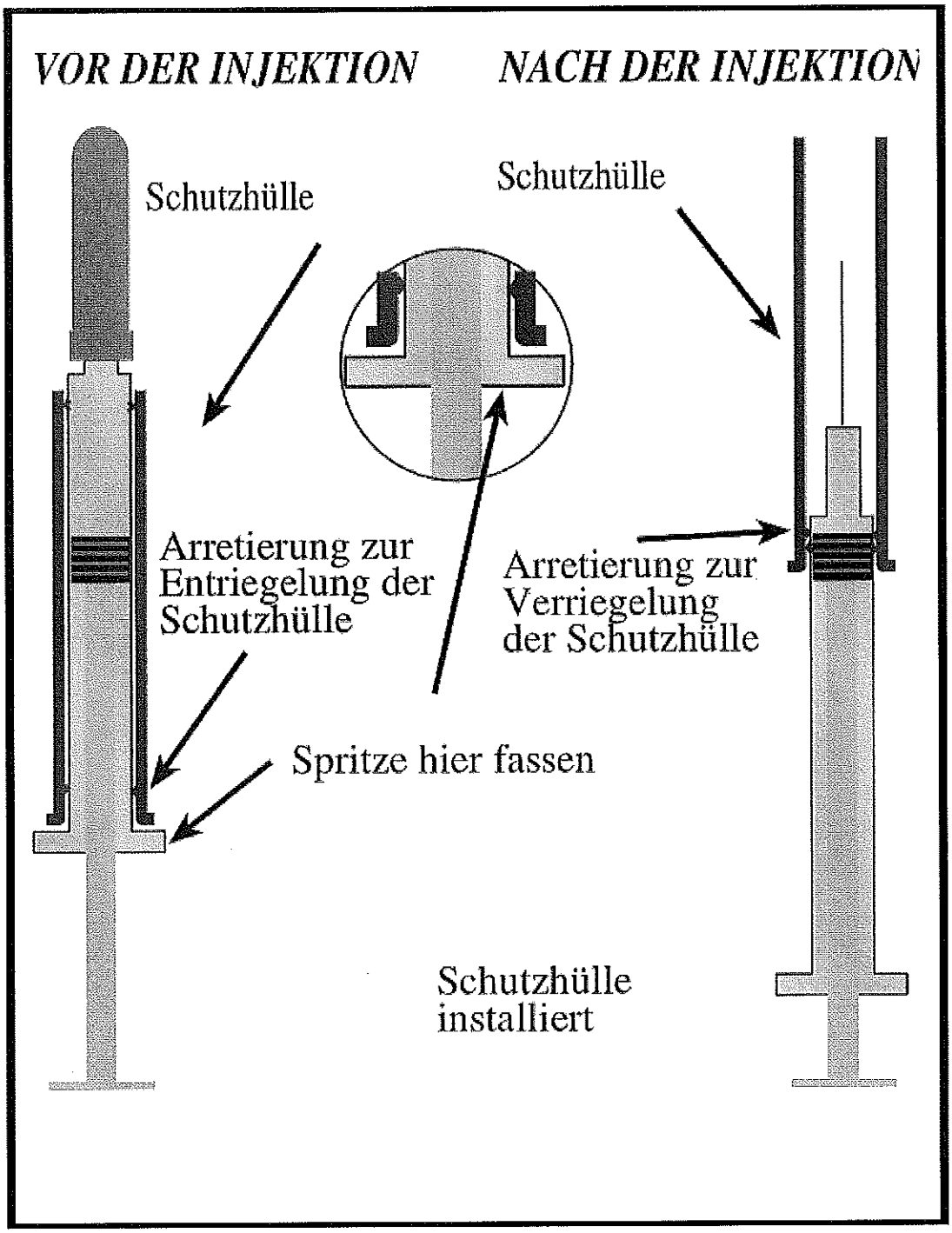
Ghemaxan Fertigspritzen und graduierte Fertigspritzen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Spritzen können mit einem Nadelschutz ausgerüstet sein; Hinweise für die Verwendung der Spritzen mit diesem System siehe unten.

Die Schutzhülle hat Arretierungen zur Ver- und Entriegelung des Sicherheitssystems.

Ziehen Sie die Blisterpackung in Pfeilrichtung auf und entnehmen Sie die Fertigspritze. Ziehen Sie dabei nicht am Spritzenkolben, denn dadurch könnte die Spritze beschädigt werden.

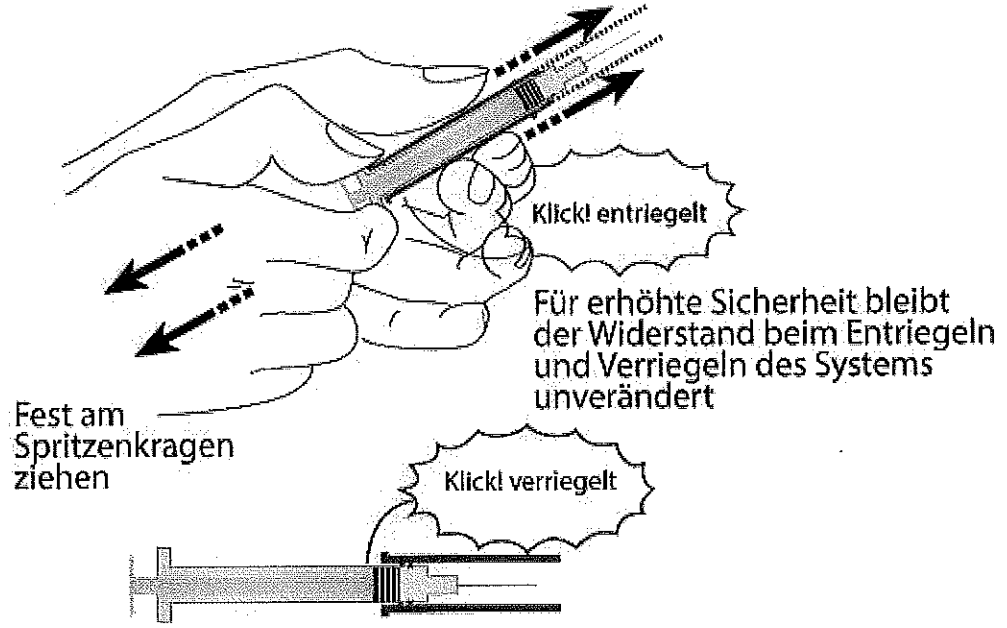
HINWEISE ZUR HANDHABUNG: NADELSICHERUNGSSYSTEM

Diese Blisterpackung enthält eine Ghemaxan Fertigspritze mit Nadelschutz.


VOR DER INJEKTION
NACH DER INJEKTION
Schutzhülle
Schutzhülle
Arretierung zur Entriegelung der Schutzhülle
Arretierung zur Verriegelung der Schutzhülle
Spritze hier fassen
Schutzhülle installiert

Installation des Nadelsicherungssystems an der Ghemaxan Fertigspritze nach der Injektion

Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest. Fassen Sie mit der anderen Hand den „Kragen" unten an der Spritze und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klicken wahrnehmen. Die gebrauchte Nadel ist jetzt vollständig abgeschirmt.



Die gebrauchte Nadel ist jetzt vollkommen abgeschirmt und die Spritze kann als medizinisches Abfallprodukt entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chemi S.p.A
Via dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI)
ITALIEN

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

07.2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist Ghemaxan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ghemaxan beachten?
3. Wie ist Ghemaxan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ghemaxan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ghemaxan und wofür wird es angewendet?

Ghemaxan enthält den Wirkstoff Enoxaparin-Natrium. Dieser ist ein niedermolekulares Heparin (NMH).

Ghemaxan wirkt auf zwei Arten:
1) Es verhindert, dass bereits bestehende Blutgerinnsel größer werden. Dies unterstützt Ihren Körper bei deren Abbau und verhindert, dass sie gesundheitlichen Schaden anrichten.
2) Es verhindert die Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut.

Ghemaxan wird angewendet, um:
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen zu behandeln
- die Bildung von Blutgerinnseln in den folgenden Situationen zu verhindern:
  - vor und nach Operationen
  - wenn Sie eine akute Erkrankung haben, die eine eingeschränkte Mobilität nach sich zieht
  - wenn Sie an einer instabilen Angina pectoris leiden (ein Zustand, in dem das Herz nicht ausreichend mit Blut versorgt wird)
  - nach einem Herzinfarkt
- zu verhindern, dass sich Blutgerinnsel in den Schläuchen des Dialysegeräts (wird bei Patienten mit schweren Nierenproblemen eingesetzt) bilden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ghemaxan beachten?

Ghemaxan darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Enoxaparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Anzeichen einer allergischen Reaktion sind z. B. Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Gesichts, des Rachens oder der Zunge.
- wenn Sie gegen Heparin oder andere niedermolekulare Heparine wie Nadroparin, Tinzaparin und Dalteparin allergisch sind.
- wenn Sie innerhalb der letzten 100 Tage auf Heparin mit einem starken Rückgang der Anzahl Ihrer Blutgerinnungszellen (Blutplättchen) reagiert haben – diese Reaktion wird heparininduzierte Thrombozytopenie genannt – oder wenn Sie Antikörper gegen Enoxaparin in Ihrem Blut haben.
- wenn Sie an einer starken Blutung leiden oder wenn Sie ein hohes Blutungsrisiko haben (wie Magengeschwür, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn oder den Augen), einschließlich kürzlich aufgetretenem Schlaganfall, der durch eine Hirnblutung verursacht wurde.
- wenn Sie Ghemaxan zur Behandlung von Blutgerinnseln in Ihrem Körper anwenden und eine Spinal-/Periduralanästhesie oder eine Lumbalpunktion innerhalb von 24 Stunden erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ghemaxan darf nicht gegen andere Arzneimittel der Gruppe der niedermolekularen Heparine (NMH) ausgetauscht werden. Dies liegt daran, dass sie nicht exakt gleich sind und nicht die gleiche Aktivität und Anwendungsempfehlungen besitzen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ghemaxan anwenden, wenn:

- Sie jemals mit einem starken Rückgang der Blutplättchenzahl, verursacht durch Heparin reagiert haben
- Sie eine Spinal- oder Periduralanästhesie oder Lumbalpunktion erhalten sollen (siehe „Operationen und Anästhetika"): Eine zeitliche Verzögerung sollte zwischen Ghemaxan und diesen Verfahren eingehalten werden
- Ihnen eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde
- Sie eine Endokarditis (eine Infektion der inneren Herzwand) haben
- Sie jemals ein Geschwür im Magen gehabt haben
- Sie kürzlich einen Schlaganfall gehabt haben
- Sie einen hohen Blutdruck haben
- Sie zuckerkrank sind oder Probleme mit den Blutgefäßen im Auge durch Ihre Zuckerkrankheit haben (genannt „diabetische Retinopathie")
- Sie kürzlich am Auge oder Gehirn operiert wurden
- Sie älter (über 65 Jahre) sind und insbesondere, wenn Sie über 75 Jahre alt sind
- Sie eine Nierenerkrankung haben
- Sie eine Lebererkrankung haben
- Sie unter- oder übergewichtig sind
- Ihre Kaliumspiegel im Blut erhöht sind (dies kann mit einem Bluttest überprüft werden)
- Sie derzeit Arzneimittel, die Blutungen beeinflussen, anwenden (siehe Abschnitt „Anwendung von Ghemaxan zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Möglicherweise wird bei Ihnen eine Blutuntersuchung vor Therapiebeginn und von Zeit zu Zeit während der Therapie mit diesem Arzneimittel durchgeführt; dies dient der Bestimmung des Blutgerinnungszellenspiegels (Blutplättchen) und des Kaliumspiegels in Ihrem Blut.

Anwendung von Ghemaxan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- Warfarin, das zur Blutverdünnung verwendet wird

- Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder andere Arzneimittel, die zur Verhinderung einer Blutgerinnselbildung eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 3. „Wechsel der Antikoagulationsbehandlung")
- Dextran zur Injektion, das als Blutersatz verwendet wird
- Ibuprofen, Diclofenac, Ketorolac oder andere Arzneimittel, die als nicht steroidale Antirheumatika bezeichnet werden, die zur Behandlung von Schmerzen und Schwellungen bei Arthritis und anderen Erkrankungen eingesetzt werden
- Prednisolon, Dexamethason oder andere Arzneimittel, die zur Behandlung von Asthma, rheumatoider Arthritis und anderen Erkrankungen verwendet werden
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut erhöhen, wie Kaliumsalze, entwässernde Arzneimittel, einige Arzneimittel gegen Herzerkrankungen

Operationen und Anästhetika
Wenn bei Ihnen eine Lumbalpunktion oder eine Operation mit Anwendung von Peridural- oder Spinalanästhetika geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Ghemaxan anwenden. Siehe Abschnitt „Ghemaxan darf nicht angewendet werden". Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie Probleme mit Ihrer Wirbelsäule oder sich jemals einer Wirbelsäulenoperation unterzogen haben.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Wenn Sie schwanger sind und eine mechanische Herzklappe besitzen, kann das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln erhöht sein. Ihr Arzt sollte dies mit Ihnen besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ghemaxan hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Es wird empfohlen, dass der Handelsname und die Chargenbezeichnung des von Ihnen verwendeten Arzneimittels von Ihrem Arzt erfasst werden.

3. Wie ist Ghemaxan anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung dieses Arzneimittels
- Normalerweise wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ghemaxan bei Ihnen anwenden, weil es als Spritze gegeben werden muss.
- Wenn Sie nach Hause entlassen werden, müssen Sie Ghemaxan möglicherweise weiterhin anwenden und sich selbst spritzen (die Anleitung zur Durchführung finden Sie weiter unten).
- Ghemaxan wird in der Regel durch Spritzen unter die Haut (subkutan) gegeben.
- Ghemaxan kann nach bestimmten Arten von Herzinfarkt oder Operationen durch Spritzen in Ihre Vene (intravenös) gegeben werden.
- Ghemaxan kann zu Beginn der Dialysesitzung in den Schlauch, der von Ihrem Körper wegführt (arterieller Schenkel), gegeben werden.

Spritzen Sie Ghemaxan nicht in einen Muskel.

Wie viel Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel Ghemaxan Sie erhalten. Die Menge hängt davon ab, warum es angewendet wird.

- Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben, erhalten Sie möglicherweise eine kleinere Menge von Ghemaxan.

1) Behandlung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut
- Die übliche Dosis beträgt 150 I.E. (1,5 mg) pro kg Körpergewicht einmal pro Tag oder 100 I.E. (1 mg) pro kg Körpergewicht zweimal täglich.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Ghemaxan erhalten sollen.

2) Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln in Ihrem Blut in den folgenden Situationen:
a) Bei Operationen oder während Zeiten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund einer Krankheit
- Die Dosis hängt davon ab, wie wahrscheinlich es ist, dass sich bei Ihnen ein Blutgerinnsel bildet. Sie werden täglich 2.000 I.E. (20 mg) oder 4.000 I.E. (40 mg) Ghemaxan erhalten.
- Wenn Sie sich einer Operation unterziehen, erhalten Sie Ihre erste Spritze in der Regel entweder 2 Stunden oder 12 Stunden vor dem Eingriff.
- Wenn Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit nur eingeschränkt bewegen können, erhalten Sie für gewöhnlich täglich 4.000 I.E. (40 mg) Ghemaxan.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Ghemaxan erhalten sollen.

b) Nach einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt)
Ghemaxan kann bei zwei verschiedenen Arten von Herzinfarkt angewendet werden, dem sogenannten STEMI (ST-Hebungs-Myokardinfarkt) oder dem sogenannten NSTEMI (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt). Die Ihnen gegebene Menge Ghemaxan hängt von Ihrem Alter und der Art des Herzinfarktes ab, den Sie gehabt haben.

Behandlung eines NSTEMI-Herzinfarkts:
- Die übliche Dosis beträgt 100 I.E. (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich ASS (Acetylsalicylsäure) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Ghemaxan erhalten sollen.

Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie unter 75 Jahre alt sind:
- Die Startdosis beträgt 3.000 I.E. (30 mg) Ghemaxan als Spritze in eine Vene.
- Unmittelbar nach dieser Injektion in die Vene erhalten Sie Ghemaxan auch als Spritze unter die Haut (subkutane Injektion). Die übliche Dosis beträgt 100 I.E. (1 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- In der Regel wird Ihnen Ihr Arzt empfehlen, zusätzlich ASS (Acetylsalicylsäure) einzunehmen.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Ghemaxan erhalten sollen.

Behandlung eines STEMI-Herzinfarkts, wenn Sie 75 Jahre oder älter sind:
- Die übliche Dosis beträgt 75 I.E. (0,75 mg) pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
- Bei den ersten beiden Spritzen von Ghemaxan werden jeweils höchstens 7.500 I.E. (75 mg) gegeben.
- Ihr Arzt entscheidet, wie lange Sie Ghemaxan erhalten sollen.

Bei Patienten, die sich einer Operation genannt perkutane Koronarintervention (PCI) unterziehen:
Je nachdem, wann Sie Ihre letzte Dosis Ghemaxan erhalten haben, wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, Ihnen vor der PCI Operation eine weitere Dosis Ghemaxan zu geben. Dies geschieht über eine Spritze in die Vene.

3) Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln in den Schläuchen des Dialysegeräts
- Die übliche Dosis beträgt 100 I.E. (1 mg) pro kg Körpergewicht.
- Ghemaxan wird zu Beginn der Dialysesitzung über den Schlauch eingeleitet, der vom Körper wegführt (arterieller Schenkel). Diese Menge ist in der Regel für eine 4-stündige Sitzung ausreichend. Bei Bedarf kann Ihr Arzt Ihnen jedoch eine zusätzliche Dosis von 50 bis 100 I.E. (0,5 bis 1 mg) pro kg Körpergewicht geben.

Art der Anwendung
Die Fertigspritze kann sofort angewendet werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Injektion in den arteriellen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs
Zur Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln in den Schläuchen des Dialysegeräts wird dieses Arzneimittel durch eine Injektion in den vom Körper wegführenden Schlauch (arterieller Schenkel) gegeben.

Vorgehensweise bei der intravenösen Injektion (nur bei akuten STEMI)
Bei der Behandlung eines akuten STEMI wird zunächst eine rasche Injektion in Ihre Vene (intravenöse Injektion) gegeben, der unmittelbar danach eine Injektion unter die Haut (subkutane Injektion) folgt.

Vorgehensweise bei der subkutanen Injektion (Injektion unter die Haut)
Dieses Arzneimittel wird in der Regel durch Spritzen unter die Haut (subkutan) gegeben.

Die Injektion sollte vorzugsweise am liegenden Patienten vorgenommen werden. Enoxaparin-Natrium wird mittels tiefer subkutaner Injektion verabreicht. Die Verabreichung sollte zwischen der linken und rechten vorderen (anterolateralen) oder hinteren seitlichen (posterolateralen) Bauchwand wechseln. Die Nadel sollte in ihrer ganzen Länge senkrecht in eine Hautfalte, die zwischen Daumen und Zeigefinger festgehalten wird, eingeführt werden. Die Hautfalte darf erst nach dem Ende der Injektion losgelassen werden.

Die Injektionsstelle darf nach Anwendung nicht massiert werden.

Wenn Sie die Fertigspritze zu 20 mg oder 40 mg verwenden, entfernen Sie vor der Injektion nicht die Luftblase aus der Spritze, da dies zu einem Verlust an Arzneimittel führen könnte.

Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie ein verändertes Aussehen der Lösung bemerken.

Die Selbstinjektion von Ghemaxan
Wenn Sie sich Ghemaxan selbst spritzen können, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen sollen. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie noch nicht darin geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie vorgehen sollen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

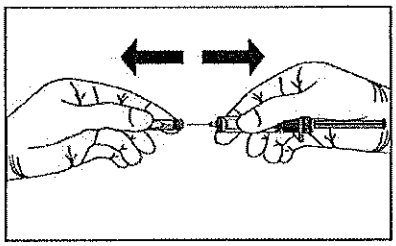
Vor der Selbstinjektion von Ghemaxan
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem Arzneimittel. Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- Kontrollieren Sie, dass die Spritze nicht beschädigt ist und das Arzneimittel darin als klare Lösung erscheint. Ist dies nicht der Fall, verwenden Sie eine andere Spritze.
- Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn es verändert aussieht.
- Vergewissern Sie sich über die zu injizierende Menge.
- Kontrollieren Sie, ob die letzte Injektion an Ihrem Bauch eine Rötung, Veränderung der Hautfarbe, Schwellung, nässende oder noch immer schmerzende Injektionsstelle hinterlassen hat. Ist dies der Fall, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Bestimmen Sie die Stelle, an der Sie das Arzneimittel injizieren wollen. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion zwischen der linken und rechten Bauchseite. Ghemaxan soll direkt unter die Bauchhaut, aber nicht zu nahe am Bauchnabel oder an vorhandenem Narbengewebe (mindestens 5 cm davon entfernt) injiziert werden.

Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und ist in folgenden Ausstattungen erhältlich:

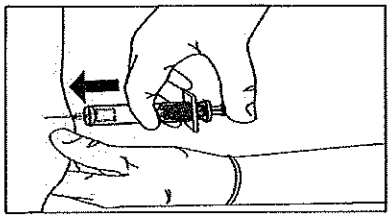
- mit Nadelschutz
- ohne Nadelschutz

Anleitung zur Selbstinjektion von Ghemaxan
Legen Sie sich für die Injektion bitte hin. Ghemaxan wird tief subkutan (unter die Haut) injiziert.
Wählen Sie einen Bereich auf der rechten oder linken Bauchseite. Der Bereich soll mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt zur Seite hin gelegen sein. Ghemaxan Fertigspritzen und graduierte Fertigspritzen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und mit oder ohne einem Nadelschutz erhältlich.
Ziehen Sie die Blisterpackung in Pfeilrichtung auf und entnehmen Sie die Fertigspritze. Ziehen Sie dabei nicht am Spritzenkolben, denn dadurch könnte die Spritze beschädigt werden.

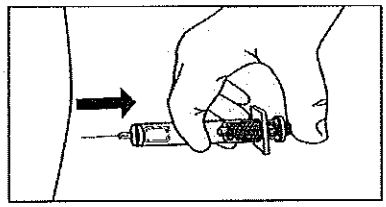
1) Ziehen Sie den Nadelschutz gerade von der Spritze ab.



2) Greifen Sie mit Zeigefinger und Daumen vorsichtig den gesäuberten Bauchbereich so, dass sich eine Hautfalte bildet. Sie müssen die Hautfalte während des gesamten Injektionsvorgangs festhalten. Führen Sie die Nadel in ihrer ganzen Länge in die Hautfalte ein und spritzen Sie das Arzneimittel, indem Sie den Spritzenkolben ganz nach unten drücken.

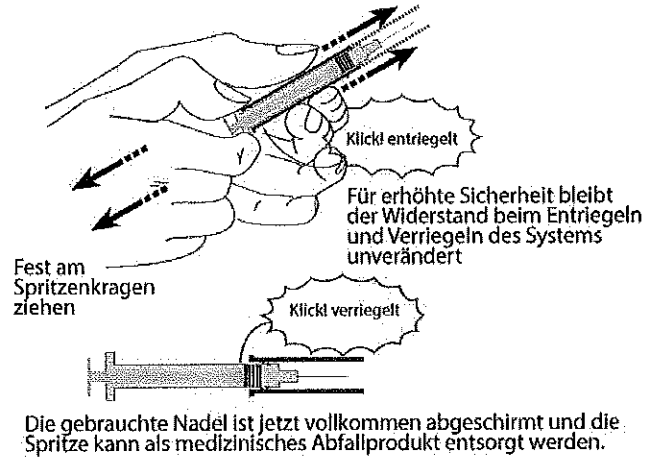


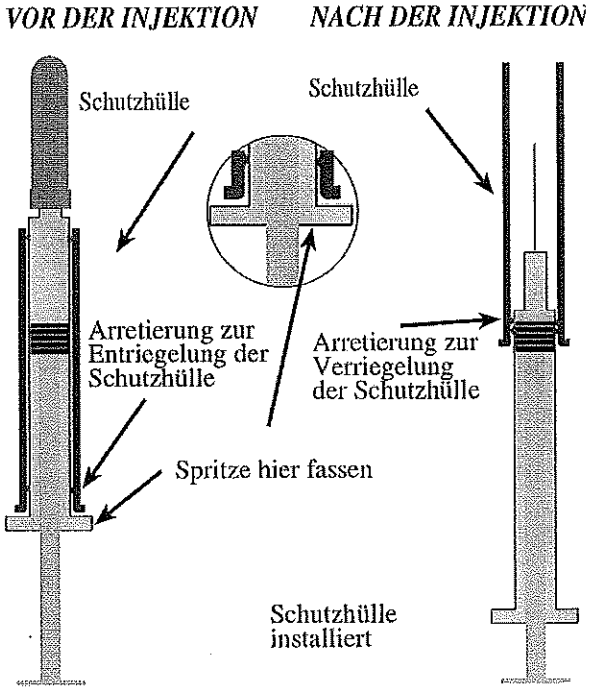
3) Entfernen Sie die Nadel von der Einstichstelle. Halten Sie dabei den Finger auf dem Spritzenkolben. Sie können jetzt die Hautfalte loslassen. Um blaue Flecken zu vermeiden, reiben Sie die Injektionsstelle nach der Injektion nicht.



4a) Für die mit Fertigspritzen mit Nadelschutz.

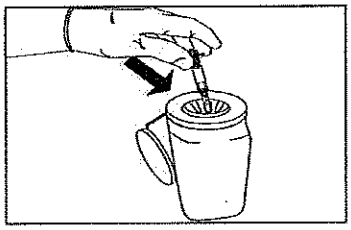
Nach dem Ende der Injektion halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest. Fassen Sie mit der anderen Hand den „Kragen“ unten an der Spritze und ziehen Sie daran, bis Sie ein Klicken wahrnehmen. Die gebrauchte Nadel ist jetzt vollständig abgeschirmt.
Die Schutzhülle hat Arretierungen zur Ver- und Entriegelung des Sicherheitssystems.





Entsorgen Sie die Spritze sofort nach der Injektion in einem geeigneten Behältnis.

4b) Für Fertigspritzen ohne Nadelschutz
Entsorgen Sie die Spritze sofort nach der Injektion in einem geeigneten Behältnis.



Wechsel der Antikoagulationsbehandlung

- *Wechsel von Ghemaxan zu Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin)*
  Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchzuführen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Ghemaxan entsprechend zu beenden ist.

- *Wechsel von Blutverdünnern, sogenannte Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), zu Ghemaxan*
  Beenden Sie die Einnahme des Vitamin-K-Antagonisten. Ihr Arzt wird Sie auffordern, INR genannte Blutuntersuchungen durchzuführen, und Ihnen sagen, wann die Anwendung von Ghemaxan entsprechend zu beginnen ist.

- *Wechsel von Ghemaxan zur Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans (Antikoagulans zum Einnehmen)*
  Beenden Sie die Anwendung von Ghemaxan. Beginnen Sie mit der Einnahme des direkten oralen Antikoagulans 0-2 Stunden vor dem Zeitpunkt, zu dem Sie üblicherweise die nächste Spritze Ghemaxan erhalten hätten; führen Sie dann die Behandlung wie üblich fort.

- *Wechsel von der Behandlung mit einem direkten oralen Antikoagulans zu Ghemaxan*
  Beenden Sie die Einnahme des direkten oralen Antikoagulans. Beginnen Sie die Behandlung mit Ghemaxan frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis des direkten oralen Antikoagulans.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ghemaxan wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Wenn Sie eine größere Menge von Ghemaxan angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie zu viel oder zu wenig von Ghemaxan angewendet haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, auch wenn es keinerlei Anzeichen für ein Problem gibt. Wenn ein Kind sich Ghemaxan versehentlich gespritzt oder es verschluckt hat, bringen Sie es unverzüglich zur Notaufnahme eines Krankenhauses.

Wenn Sie die Anwendung von Ghemaxan vergessen haben
Wenn Sie die Anwendung einer Dosis vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Spritzen Sie sich nicht am gleichen Tag die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Ein Tagebuch kann Ihnen dabei helfen sicherzustellen, dass Sie keine Dosis versäumen.

Wenn Sie die Anwendung von Ghemaxan abbrechen
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung von Ghemaxan fortsetzen, bis Ihr Arzt entscheidet, diese zu beenden. Wenn Sie die Anwendung abbrechen, könnte bei Ihnen ein Blutgerinnsel entstehen, was sehr gefährlich sein kann.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen

Beenden Sie die Anwendung von Ghemaxan und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie ein Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (wie Atembeschwerden, Schwellungen der Lippen, des Mundes, des Rachens oder der Augen) bemerken.

Wie andere vergleichbare Arzneimittel zur Verminderung der Blutgerinnung kann auch Ghemaxan zu Blutungen führen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. In einigen Fällen kann die Blutung nicht offensichtlich sein.

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn
- Sie eine Blutung haben, die nicht von selbst aufhört
- Sie Zeichen einer übermäßigen Blutung, wie außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe oder Schwindelgefühl mit Kopfschmerzen oder unerklärlicher Schwellung bemerken. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, Sie unter genauer Beobachtung zu halten oder Ihr Arzneimittel zu ändern.

Sie sollten Ihren Arzt umgehend informieren,
- wenn Sie ein Anzeichen für eine Blockierung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel haben wie:
  - krampfartige Schmerzen, Rötungen, Wärme oder Schwellungen in einem Ihrer Beine – dies sind Symptome von tiefen Venenthrombosen,
  - Atemnot, Brustschmerzen, Ohnmacht oder Bluthusten – dies sind Symptome einer Lungenembolie,
- wenn Sie einen schmerzhaften Ausschlag mit dunkelroten Flecken unter der Haut, die auf Druck nicht verschwinden, haben.

Ihr Arzt kann Sie auffordern, eine Blutuntersuchung durchzuführen, um Ihre Blutplättchenzahl zu kontrollieren.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen
- Erhöhte Leberenzymwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Sie bekommen schneller blaue Flecken als üblich. Dies könnte infolge eines Problems in Ihrem Blut mit verminderter Blutplättchenzahl auftreten.
- Rosa Hautflecken. Diese treten mit größerer Wahrscheinlichkeit in dem Bereich auf, in den Ghemaxan gespritzt wurde.
- Hautausschlag (Nesselsucht, Urtikaria)
- Juckende, rote Haut
- Blutergüsse oder Schmerzen an der Injektionsstelle
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Hohe Blutplättchenzahl im Blut
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Plötzliche starke Kopfschmerzen. Diese könnten auf eine Hirnblutung hinweisen.
- Gefühl von Spannung und Völle im Magen: Möglicherweise haben Sie eine Magenblutung.
- Große, rote, unregelmäßig geformte Hautläsionen mit oder ohne Blasen
- Hautreizung (lokale Reizung)
- Sie bemerken eine Gelbfärbung der Haut oder Augen und eine dunklere Farbe des Urins. Dies könnte auf Leberprobleme hinweisen.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Schwere allergische Reaktionen. Mögliche Anzeichen hierfür sind: Ausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.
- Erhöhte Kaliumspiegel im Blut. Dies tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit Nierenproblemen oder Zuckerkrankheit auf. Ihr Arzt kann dies mithilfe einer Blutuntersuchung überprüfen.
- Eine Zunahme der Zahl der eosinophilen Blutkörperchen. Ihr Arzt kann dies mithilfe einer Blutuntersuchung überprüfen.
- Haarausfall
- Osteoporose (eine Krankheit, bei der Knochenbrüche häufiger auftreten) nach Anwendung über einen längeren Zeitraum
- Kribbeln, Gefühllosigkeit und Muskelschwäche (insbesondere in den unteren Körperregionen), wenn Sie sich einer Lumbalpunktion unterzogen oder ein Spinalanästhetikum erhalten haben.
- Verlust der Blasen- oder Darmkontrolle (d. h., wenn Sie den Gang zur Toilette nicht kontrollieren können)
- Verhärtung oder „Knötchen" an der Injektionsstelle

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ghemaxan aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: ein verändertes Aussehen der Lösung.

Nicht einfrieren.

Ghemaxan Fertigspritzen sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ghemaxan enthält

- Der Wirkstoff ist Enoxaparin-Natrium.
- Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 2.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 20 mg) in 0,2 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 4.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 40 mg) in 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 6.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 60 mg) in 0,6 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 8.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 80 mg) in 0,8 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Jede Fertigspritze enthält Enoxaparin-Natrium 10.000 I.E. Anti-Xa-Aktivität (entsprechend 100 mg) in 1 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Der sonstige Bestandteil ist: Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ghemaxan aussieht und Inhalt der Packung

Ghemaxan ist eine klare, farblose bis blassgelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze aus Glas (Typ I) mit Injektionsnadel und Nadelkappe. Die Spritze kann mit oder ohne Nadelschutz ausgestattet sein.

1. Spritzen mit Nadelschutz:
Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) Fertigspritzen
Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) Fertigspritzen
Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen
Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Packungen mit 2, 6 oder 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen
Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2, 6 oder 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 12 (2 Packungen zu je 6), 20 (2 Packungen zu je 10), 24 (4 Packungen zu je 6), 30 (3 Packungen zu je 10), 50 (5 Packungen zu je 10) und 90 (9 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

2. Spritzen ohne Nadelschutz:
Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 Fertigspritzen
Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10 Fertigspritzen
Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen
Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen
Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze:
Packungen mit 2 und 10 graduierten Fertigspritzen und Bündelpackungen mit 30 (3 Packungen zu je 10) graduierten Fertigspritzen

Die Fertigspritzen mit 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml, 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml, 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml sind graduiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Pharmazeutischer Unternehmer
Chemi S.p.A.
Via dei Lavoratori 54 - 20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italien
Tel.: +39.02.64431
Fax: +39.02. 6128960
E-Mail: chemi@chemi.com

Hersteller
Italfarmaco S.p.A
Viale F. Testi, 330
20126 Mailand
Italien

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 4.000 I.E. (40 mg)/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 6.000 I.E. (60 mg)/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 8.000 I.E. (80 mg)/0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:
Ghemaxan 10.000 I.E. (100 mg)/1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Z.Nr.:

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:
Belgien: Ghemaxan
Deutschland: Hepaxane
Dänemark: Ghemaxan
Griechenland: Havetra

Spanien: Hepaxane
Finnland: Ghemaxan
Italien: Ghemaxan
Niederlande: Ghemaxan
Norwegen: Ghemaxan
Österreich: Ghemaxan
Frankreich: Ghemaxan
Irland: Ghemaxan
Schweden: Ghemaxan
Portugal: Hepaxane
Ungarn: Hepaxane
Rumänien: Hepaxane
Slowakei: Ghemaxan

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2020.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen http://www.basg.gv.at/ verfügbar.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON FÜR FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze (0,2 ml) enthält 2.000 I.E. (20 mg) Enoxaparin-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

2 Fertigspritzen mit Nadelschutz
2 Fertigspritzen ohne Nadelschutz
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz
10 Fertigspritzen mit Nadelschutz
10 Fertigspritzen ohne Nadelschutz

Bündelpackungen:
12 (2 Packungen zu je 6) Fertigspritzen mit Nadelschutz
20 (2 Packungen zu je 10) Fertigspritzen mit Nadelschutz
24 (4 Packungen zu je 6) Fertigspritzen mit Nadelschutz
30 (3 Packungen zu je 10) Fertigspritzen mit Nadelschutz
50 (5 Packungen zu je 10) Fertigspritzen mit Nadelschutz
90 (9 Packungen zu je 10) Fertigspritzen mit Nadelschutz

Bündelpackung, Verkauf in Teilmengen unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane, intravenöse Anwendung.
Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Chemi S.p.A
Via dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Rezept- und apothekenpflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON FÜR FERTIGSPRITZEN – BÜNDELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Enoxaparin-Natrium

2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze (0,2 ml) enthält 2.000 I.E. (20 mg) Enoxaparin-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

6 Fertigspritzen mit Nadelschutz. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
10 Fertigspritzen mit Nadelschutz. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane, intravenöse Anwendung.
Extrakorporale Anwendung (im Dialysekreislauf).
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Chemi S.p.A
Via dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Rezept- und apothekenpflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Enoxaparin-Natrium

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane/intravenöse Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

Chemi S.p.A

Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Bezeichnung:	Ghemaxan 2.000 I.E. (20 mg)/0,2 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Grundzahl:	12608775
Verfahrensnummer:	12608774
Europ. Verfahrensnummer:	DE/H/6088/003/E/001
Zulassungsnummer:	240273
Erstellungsdatum:	14.08.2020

Zusammensetzung

Darreichungsform des pharmazeutischen Produkts	Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kommentar zum pharmazeutischen Produkt	
Die Menge auf die sich die Zusammensetzung bezieht	0,2 ml

Vorkommen	Art	Name	Zusatzinfo	Bereich	Menge von	Menge bis	Einheit	Menge Überdosierung	Einheit
	Wirkstoff	ENOXAPARIN NATRIUM	(entspricht 2000 IE anti-Xa Aktivität)	gleich	20		mg		
	Hilfsstoff	WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE		ad	0,2		ml		