SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enoxaparine Becat 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Enoxaparine Becat 15.000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

12.000 IE (120 mg)/0,8 ml
Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 12.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 120 mg) in 0,8 ml water voor injecties.
15.000 IE (150 mg)/1 ml
Elke voorgevulde spuit bevat enoxaparine natrium 15.000 IE anti-Xa-activiteit (komt overeen met 150 mg) in 1 ml water voor injecties.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enoxaparine Becat is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:
- Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij chirurgische patiënten met een matig of hoog risico, in het bijzonder bij patiënten die orthopedische of algemene chirurgie moeten ondergaan, inclusief kankerchirurgie.
- Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een acute medische aandoening (zoals acuut hartfalen, longinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit die een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie.
- Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), behalve PE die waarschijnlijk behandeling met een trombolyticum of chirurgie vereist.
- Verlengde behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidive ervan bij patiënten met actieve kanker.
- Preventie van trombusvorming in de extracorporale circulatie bij hemodialyse.
- Acuut coronair syndroom:
  - Als behandeling van instabiele angina pectoris en een acuut non-ST-elevatie-myocardinfarct (NSTEMI), in combinatie met oraal acetylsalicylzuur.

- Als behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct (STEMI) bij patiënten die vervolgens al dan niet een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een matig of hoog risico die een operatie ondergaan
Het individuele risico op trombo-embolie van een patiënt kan worden geschat met een gevalideerd risicostratificatiemodel.

- Bij patiënten met een matig risico op trombo-embolische aandoeningen, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags via subcutane (SC) injectie. Er is aangetoond dat het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep doeltreffend en veilig is bij ingrepen met een matig risico.
  Bij patiënten met een matig risico moet de behandeling met enoxaparine natrium gedurende minstens 7-10 dagen worden voortgezet, ongeacht de mate van herstel (bijv. mobiliteit). Houd deze profylaxe aan zolang de patiënt aanzienlijk minder mobiel is.
- Bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolie, bedraagt de aanbevolen dosis enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie en wordt die bij voorkeur 12 uur vóór de ingreep gestart. Indien een profylaxe met enoxaparine natrium meer dan 12 uur vóór de ingreep moet worden ingesteld (bijv. een risicopatiënt die op een uiteenlopende orthopedische ingreep wacht), dan moet de laatste injectie uiterlijk 12 uur vóór de ingreep worden gegeven en moet de profylaxe 12 uur na de ingreep worden hervat.
  - Voor patiënten die een zware orthopedische ingreep ondergaan, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 5 weken aanbevolen.
  - Voor patiënten met een hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE) die een ingreep aan de buik of het bekken ondergaan voor kanker, wordt een langere tromboprofylaxe van maximaal 4 weken aanbevolen.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten
De aanbevolen dosis enoxaparine natrium is 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags via SC injectie. De behandeling met enoxaparine natrium wordt voor ten minste 6 tot 14 dagen voorgeschreven, ongeacht de mate van herstel (bijvoorbeeld mobiliteit). Voor een behandeling langer dan 14 dagen is het voordeel niet bewezen.

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

De behandeling met enoxaparine natrium wordt voorgeschreven voor een gemiddelde periode van 10 dagen. Waar nodig moet een behandeling met orale anticoagulantia worden ingesteld

(zie 'Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia' aan het einde van rubriek 4.2).

Bij de verlengde behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidive ervan bij patiënten met actieve kanker, dienen artsen het individuele risico op trombo-embolie en bloeding van de patiënt zorgvuldig te overwegen.

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

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse
De aanbevolen dosering is 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparine natrium.
Voor patiënten met een hoog risico op hemorragie moet deze dosering worden verlaagd tot 50 IE/kg (0,5 mg/kg) voor dubbele vasculaire toegangsweg of 75 IE/kg (0,75 mg/kg) voor enkele vasculaire toegangsweg.

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

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

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

- Voor de behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI is de aanbevolen dosering enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur via SC injectie, in combinatie met antibloedplaatjestherapie toegediend. De behandeling moet minimaal 2 dagen worden aangehouden en voortgezet tot stabilisatie van de klinische toestand is bereikt. De gebruikelijke behandelingsduur ligt tussen 2 en 8 dagen. Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor alle patiënten zonder contra-indicaties in een initiële orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij acetylsalicylzuur-naïeve patiënten) en een onderhoudsdosis van 75–325 mg/dag op lange termijn, ongeacht de behandelstrategie.

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

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van enoxaparine natrium bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

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

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

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2)
- Ernstige nierinsufficiëntie

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

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

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

Deze aanbevolen dosisaanpassingen gelden niet voor de indicatie hemodialyse.

- Matige en lichte nierinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Enoxaparine Becat mag niet langs intramusculaire weg toegediend worden.

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

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

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

Het gebruik van een tuberculinespuit of een equivalent wordt aanbevolen wanneer ampullen of multidosis flacons worden gebruikt om te verzekeren dat het gepaste volume van het geneesmiddel wordt opgetrokken.

- SC injectietechniek:

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

De spuit mag vóór de injectie niet ontluchtworden om verlies van het geneesmiddel te voorkomen bij het gebruik van voorgevulde spuiten. Wanneer de te injecteren hoeveelheid geneesmiddel aangepast moet worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, moeten de voorgevulde spuiten met een schaalverdeling gebruikt worden om zo het vereiste volume te verkrijgen door de overtollige vloeistof vóór de injectie te verwijderen. Wees u ervan bewust dat het door de schaalverdeling op de spuit soms niet mogelijk is om een exacte dosis te verkrijgen. In dergelijke gevallen wordt het volume tot aan de dichtsbijzijnde maatstreep afgerond.

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

De naald moet over de volledige lengte verticaal worden ingebracht in een huidplooi welke tussen de duim en de wijsvinger wordt gehouden. Deze huidplooi moet gedurende de hele injectie worden vastgehouden. Niet over de injectieplaats wrijven na de toediening.

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

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

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

Voor acute STEMI moet de behandeling worden ingesteld door toediening van een IV bolus onmiddellijk gevolgd door een SC injectie.
Enoxaparine natrium moet via een IV lijn toegediend worden. Het mag niet gemengd worden of samen toegediend worden met andere geneesmiddelen. Om een mogelijke vermenging van enoxaparine natrium met andere geneesmiddelen te voorkomen, moet de gekozen IV toegang gespoeld worden met een voldoende hoeveelheid fysiologische zout- of dextroseoplossing voor en na de IV bolusinjectie met enoxaparine natrium om de IV toegang vrij te maken van enig ander geneesmiddel. Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose-oplossing in water.

- Initiële bolus van 3.000 IE (30 mg)

Gebruik voor de initiële bolus van 3.000 IE (30 mg) een voorgevulde spuit enoxaparine natrium met schaalverdeling en duw het overtollige volume eruit zodat u 3.000 IE (30 mg) in de spuit overhoudt. De dosis van 3.000 IE (30 mg) kan dan direct in de IV lijn worden geïnjecteerd.

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

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

Om de nauwkeurigheid te garanderen van het kleine te injecteren volume, wordt aanbevolen om het geneesmiddel te verdunnen tot 300 IE/ml (3 mg/ml). Om een oplossing van 300 IE/ml (3 mg/ml) te verkrijgen bij gebruik van een voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium, wordt aanbevolen om een infuuszak van 50 ml te gebruiken (d.w.z. met een fysiologische zoutoplossing [0,9%] of 5% dextrose-oplossing in water) op deze manier:
Trek met een spuit 30 ml uit de infuuszak op en voer de vloeistof af. Injecteer vervolgens de volledige inhoud van de voorgevulde spuit met 6.000 IE (60 mg) enoxaparine natrium in de 20 ml vloeistof die in de zak overgebleven is. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig, en trek het vereiste volume verdunde oplossing met een spuit op voor toediening in de IV lijn.

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

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

Gewicht	**Vereiste dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)**		**Te injecteren volume bij verdunning tot een eindconcentratie van 300 IE (3 mg)/ml**
[kg]	**IE**	**[mg]**	**[ml]**
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5

70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injectie via een arteriële lijn:

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

<u>Wissel tussen enoxaparine natrium en orale anticoagulantia</u>

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

Om het effect van de VKA's te controleren moeten er vaker klinische observatie en laboratoriumtests (protrombinetijd uitgedrukt als internationaal genormaliseerde ratio [*International Normalized Ratio*, INR]) plaatsvinden.
Omdat de VKA pas na een interval zijn maximale effect bereikt, moet de therapie met enoxaparine natrium zolang als nodig met een constante dosis worden voortgezet om de INR bij twee opeenvolgende tests binnen het voor de indicatie gewenste therapeutische bereik te houden.
Bij patiënten die al een VKA ontvangen, moet de toediening van deze VKA gestaakt worden en de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden wanneer de INR onder het therapeutische bereik is gezakt.

- *Wissel tussen enoxaparine natrium en directe orale anticoagulantia (DOAC)*

Bij patiënten die al enoxaparine natrium ontvangen, moet de toediening van enoxaparine natrium gestaakt worden en overeenkomstig het etiket van de DOAC starten met DOAC 0 tot 2 uur vóór het tijdstip waarop de volgende geplande dosis enoxaparine natrium zou worden toegediend.
Bij patiënten die al een DOAC ontvangen, moet de eerste dosis enoxaparine natrium gegeven worden op het tijdstip dat de volgende dosis DOAC zou worden ingenomen.

<u>Toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie</u>

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

- *Bij doses gebruikt voor profylaxe*

  Houd een punctievrij interval van ten minste 12 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in profylactische doses en het plaatsen van

een naald of katheter.
Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd aangehouden worden van ten minste 12 uur voordat de katheter verwijderd wordt.
Bij patiënten met een creatinineklaring van [15-30] ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 24 uur.
Het instellen van enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) 2 uur vóór een ingreep is niet compatibel met neuraxiale anesthesie.

- *Bij doses gebruikt voor behandeling*

Houd een punctievrij interval van ten minste 24 uur aan tussen de laatste injectie van enoxaparine natrium in curatieve doses en het plaatsen van een naald of katheter (zie ook rubriek 4.3). Bij continue technieken moet een soortgelijke wachttijd worden aangehouden van ten minste 24 uur voordat de katheter verwijderd wordt.
Bij patiënten met een creatinineklaring van 15-30 ml/min moet worden overwogen om de tijd tot punctie/katheterplaatsing of verwijdering te verdubbelen tot ten minste 48 uur.
Patiënten die de tweemaaldaagse doses ontvangen (d.w.z. 75 IE/kg [0,75 mg/kg] tweemaal daags of 100 IE/kg [1 mg/kg] tweemaal daags), moeten de tweede dosis enoxaparine natrium in hun tweemaaldaagse schema overslaan om voldoende tijd vóór de katheterplaatsing of verwijdering in te lassen.

Op deze tijdstippen is het anti-Xa-niveau nog detecteerbaar, en deze wachttijden zijn geen garantie dat een neuraxiaal hematoom wordt voorkomen.
Om dezelfde redenen moet overwogen worden enoxaparine natrium niet te gebruiken tot ten minste 4 uur na de spinale/epidurale punctie of nadat de katheter is verwijderd. De wachttijd moet worden gebaseerd op een afweging van de voordelen en de risico's, waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op trombose als het risico op bloedingen tijdens de procedure, en met risicofactoren bij de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Enoxaparine natrium is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- *Traceerbaarheid*

LMWH's zijn biologische geneesmiddelen. Om de traceerbaarheid van deze producten te verbeteren, wordt aanbevolen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de merknaam en

het partijnummer van het toegediende product goed noteren in het patiëntendossier.

- *Algemeen*

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

- *Geschiedenis van HIT (>100 dagen)*

Het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde HIT in de afgelopen 100 dagen of bij de aanwezigheid van circulerende antilichamen is gecontra- indiceerd (zie rubriek 4.3). Circulerende antilichamen kunnen meerdere jaren aanwezig blijven.
Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van enoxaparine natrium bij patiënten met een geschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen. Het besluit om enoxaparine natrium bij deze patiënten te gebruiken mag alleen worden genomen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's, en nadat alternatieve behandelingen zonder heparine zijn overwogen (bijvoorbeeld danaparoïde natrium of lepirudine).

- *Controle van de bloedplaatjes*

Bij patienten met kanker met een bloedplaatjestelling lager dan 80 g/l, kan behandeling met anticoagulantia alleen per individueel geval worden overwogen en wordt zorgvuldige monitoring aanbevolen.

De kans op antistofgemedieerde HIT bestaat ook met LMWH's. Trombocytopenie treedt vooral op tussen de 5de en 21ste dag volgend op het begin van de behandeling met enoxaparine natrium.
De kans op HIT is hoger bij postoperatieve patiënten en vooral na hartoperaties en bij patiënten met kanker.
Het wordt dan ook aangeraden de hoeveelheid bloedplaatjes te controleren vóór de start van een behandeling met enoxaparine natrium en deze controle vervolgens regelmatig uit te voeren in de loop van de behandeling.
Indien er klinische symptomen zijn die wijzen op HIT (een nieuwe episode van arteriële en/of veneuze trombo-embolie, een pijnlijke huidlaesie op de injectieplaats, allergische of anafylactoïde reacties na behandeling), moet het aantal bloedplaatjes gemeten worden. Patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat deze symptomen kunnen optreden en dat zij in dat geval contact moeten opnemen met hun huisarts.
In de praktijk geldt dat wanneer men een significante daling van het aantal bloedplaatjes vaststelt (30 à 50% van de beginwaarde), de behandeling met enoxaparine natrium onmiddellijk moet worden stopgezet en de patiënt een andere behandeling moet krijgen met anticoagulantia zonder heparine.

- *Hemorragie*

Zoals met andere anticoagulantia, kan op elke plaats een bloeding optreden. In geval van bloeding moet de oorsprong worden opgespoord en zal een geschikte behandeling worden ingesteld. Enoxaparine natrium moet zoals elke andere antistollingstherapie met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen, zoals:

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

- *Laboratoriumtests*

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

- *Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie*

Spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie mogen niet worden uitgevoerd binnen 24 uur na toediening van enoxaparine natrium in therapeutische doses (zie ook rubriek 4.3).
Er zijn gevallen van neuraxiale hematomen gemeld bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en spinale/epidurale anesthesie of spinale punctieprocedures, met langdurige of blijvende paralyse tot gevolg. Deze voorvallen zijn zeldzaam met doseringsschema's van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags of lager. Het risico op deze voorvallen is nog groter wanneer postoperatief een epidurale verblijfskatheter gebruikt wordt, bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), bij traumatische of herhaalde epidurale of spinale puncties of bij patiënten met een voorgeschiedenis van spinale ingrepen of misvormingen.

Om de kans op bloeden bij het gelijktijdig gebruik van enoxaparine natrium en epidurale of spinale anesthesie/analgesie of spinale punctie te verkleinen, moet het farmacokinetisch profiel van enoxaparine natrium in acht genomen worden (zie rubriek 5.2). Plaatsing of verwijdering van een epidurale katheter of lumbaalpunctie wordt het best uitgevoerd wanneer het anticoagulante effect van enoxaparine natrium laag is. De exacte timing om een voldoende laag anticoagulant effect bij elke patiënt te bereiken, is echter niet bekend. Bij patiënten met een creatinineklaring van 15–30 ml/minuut zijn extra overwegingen noodzakelijk omdat de eliminatie van enoxaparine natrium langer duurt (zie rubriek 4.2).

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

een dergelijke behandeling neurologische restverschijnselen mogelijk niet kan voorkomen of omkeren.

- *Huidnecrose/cutane vasculitis*

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

- *Percutane coronaire revascularisatieprocedures*

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

- *Acute infectieuze endocarditis*

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

- *Kunsthartkleppen*

Het gebruik van enoxaparine natrium voor tromboprofylaxe bij patiënten met kunsthartkleppen is onvoldoende onderzocht. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van kunsthartkleptrombose bij patiënten met mechanische kunsthartkleppen die preventief behandeld werden met enoxaparine natrium als tromboprofylaxe. Verstorende factoren, waaronder onderliggende ziekte en onvoldoende klinische gegevens, limiteren de evaluatie van deze gevallen. Sommige van deze gevallen waren zwangere vrouwen bij wie de trombose leidde tot maternale en foetale dood.

- *Zwangere vrouwen met mechanische kunsthartkleppen*

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

- *Ouderen*

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

- *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparine natrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aanbevolen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit kan overwogen worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).
Enoxaparine natrium wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min), omdat er, behalve voor het voorkomen van trombusvorming bij extracorporale circulatie tijdens hemodialyse, geen gegevens beschikbaar zijn over deze populatie.
Omdat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) de blootstelling aan enoxaparine natrium significant verhoogd is, is een aanpassing van de dosis aanbevolen voor behandeling en profylaxe (zie rubriek 4.2).
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met matige (creatinineklaring 30-50 ml/min) en lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) nierinsufficiëntie.

- *Leverinsufficiëntie*

Enoxaparine natrium dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met leverinsufficiëntie vanwege een verhoogde kans op bloedingen. Een dosisaanpassing, gebaseerd op monitoring van anti-Xa-niveaus, is onbetrouwbaar bij patiënten met levercirrose en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

- *Laag gewicht*

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

- *De obese patiënt*

Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI >30 kg/m2) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus over dosisaanpassing. Deze patiënten moeten zorgvuldig geobserveerd worden voor tekenen en symptomen van trombo-embolie.

- *Hyperkaliëmie*

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

<u>Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose</u>

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

<u>Natriumgehalte</u>

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- *Geneesmiddlen die de hemostase beïnvloeden (zie rubriek 4.4)*

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

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

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

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

- *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen:*

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Bij mensen is er geen bewijs dat enoxaparine door de placentabarrière dringt tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Er is geen informatie beschikbaar over het eerste trimester.
De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op foetotoxiciteit of teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat enoxaparine slechts minimaal door de placenta doordringt.
Enoxaparine natrium mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de arts een duidelijke noodzaak heeft vastgesteld.
Zwangere vrouwen die enoxaparine natrium ontvangen moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op aanwijzingen van bloedingen of excessieve anticoagulatie en moeten ook gewaarschuwd worden voor het risico op bloedingen. In het algemeen duiden de gegevens niet op een verhoogd risico op hemorragie, trombocytopenie of osteoporose in vergelijking met het waargenomen risico bij niet- zwangere vrouwen, afgezien van het risico dat geobserveerd wordt bij zwangere vrouwen met een kunsthartklep (zie rubriek 4.4).

Als er een epidurale anesthesie gepland staat, dan wordt het aanbevolen voorafgaand de behandeling met enoxaparine natrium op te schorten (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Het is niet geweten of onveranderde enoxaparine wordt uitgescheiden in de moedermelk.
Bij lacterende ratten is de uitscheiding van enoxaparine of de metabolieten ervan in de melk

zeer laag. Orale absorptie van enoxaparine natrium is onwaarschijnlijk. Enoxaparine Becat kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

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

Samenvattende lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De andere bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies en bijwerkingen die werden gemeld na het in de handel brengen (* geeft bijwerkingen na het in de handel brengen aan), worden hieronder gedetailleerd beschreven.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms

(≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); en zeer zelden (<1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd volgens afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
- Vaak: Hemorragie, hemorragische anemie*, trombocytopenie, trombocytose
- Zelden: Eosinofilie*
- Zelden: Gevallen van immuno-allergische trombocytopenie met trombose; bij sommige werd de trombose gecompliceerd door orgaaninfarct of ischemie van de ledematen (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen
- Vaak: Allergische reactie
- Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock*

Zenuwstelselaandoeningen
- Vaak: Hoofdpijn*

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

Lever- en galaandoeningen
- Zeer vaak: Verhogingen van de leverenzymen (voornamelijk transaminasen >3 maal de bovenlimiet van normaal)
- Soms: Hepatocellulair leverletsel*
- Zelden: Cholestatisch leverletsel*

Huid- en onderhuidaandoeningen
- Vaak: Urticaria, pruritus, erytheem
- Soms: Bulleuze dermatitis
- Zelden: Alopecie*
- Zelden: Cutane vasculitis*, huidnecrose* die meestal optraden op de injectieplaats (deze fenomenen werden gewoonlijk voorafgegaan door purpura of geïnfiltreerde en pijnlijke erythemateuze plaques).
  Nodules op de injectieplaats* (inflammatoire nodules die geen cystische inclusie van enoxaparine waren). Ze verdwijnen na enkele dagen en zouden niet mogen leiden tot het staken van de behandeling.
- Niet bekend: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen
- Zelden: Osteoporose* volgend op langdurige behandeling (langer dan 3 maanden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
- Vaak: Hematoom op injectieplaats, pijn op de injectieplaats, andere injectieplaatsreactie (zoals oedeem, hemorragie, overgevoeligheid, ontsteking, gezwel, pijn of reactie)
- Soms: Lokale irritatie, huidnecrose op de injectieplaats

Onderzoeken
- Zelden: Hyperkaliëmie* (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hemorragie

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

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

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder PE	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	*Zeer vaak*: **Hemorragie α** *Zelden:* **Retro-peritoneale hemorragie**	*Vaak:* **Hemorragie α**	*Zeer vaak:* **Hemorragie$^{\alpha}$** *Soms:* **Intracraniële hemorragie, Retro-peritoneale hemorragie**	*Vaak^{b}* : **Hemorragie$^{\alpha}$**	*Vaak:* **Hemorragie$^{\alpha}$** *Zelden:* **Retro-peritoneale hemorragie**	*Vaak:* **Hemorragie$^{\alpha}$** *Soms:* **Intracraniële hemorragie, Retro-peritoneale hemorragie**

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

^{b} : frequentie gebaseerd op een retrospectieve studie op een register met 3.526 patiënten (zie rubriek 5.1)

Trombocytopenie en trombocytose

Systeem/ orgaanklasse	Profylaxe bij chirurgische patiënten	Profylaxe bij medische patiënten	Behandeling bij patiënten met DVT met of zonder PE	Verlengde behandeling van DVT en PE bij patiënten met actieve kanker	Behandeling bij patiënten met instabiele angina pectoris en MI zonder Q-golf	Behandeling bij patiënten met acute STEMI
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	*Zeer vaak*: **Trombocytose**$^{\beta}$ *Vaak:* **Trombocytopenie**	*Soms:* **Trombocytopenie**	*Zeer vaak:* **Trombocytose** $^{\beta}$ *Vaak:* **Trombocytopenie**	*Niet bekend*: **Trombocytopenie**	*Soms:* **Trombocytopenie**	*Vaak:* **Trombocytose**$^{\beta}$ **Trombocytopenie** *Zeer zelden:* **Immuno-allergische trombocytopenie**

β: Bloedplaatjes verhoogd >400 g/l

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

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

productinformatie voor protaminezouten).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotisch middel, heparinegroep, ATC-code: B01A B05

Enoxaparine Becat is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsprodukten (FAGG).

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van veneuze trombo-embolische aandoening geassocieerd met chirurgie
- Verlengde profylaxe van VTE na orthopedische chirurgie

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

	Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)	**Placebo eenmaal daags SC n (%)**

Alle behandelde patiënten met verlengde profylaxe	90 (100)	89 (100)
Totale VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Totale DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximale DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-waarde t.o.v. placebo = 0,008 #p-waarde t.o.v. placebo = 0,537		

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

- Verlengde profylaxe van DVT na kankerchirurgie

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

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

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

In totaal werden 1.102 patiënten opgenomen in de studie, en werden 1.073 patiënten behandeld. De behandeling vond plaats gedurende 6 tot 14 dagen (mediane duur 7 dagen). Bij toediening in een dosis van 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC reduceerde enoxaparine natrium de incidentie van VTE significant in vergelijking met placebo. De

werkzaamheidsgegevens worden in de tabel hieronder weergegeven.

	Enoxaparine natrium 2.000 IE (20 mg) eenmaal daags SC n (%)	**Enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) eenmaal daags SC n (%)**	**Placebo n (%)**
Alle behandelde medische patiënten gedurende acute ziekte	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Totale VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Totale DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximale DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Veneuze trombo-embolie inclusief DVT, PE, en overlijden dat beschouwd wordt trombo-embolisch van oorsprong te zijn *p-waarde t.o.v. placebo = 0,0002			

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

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

	Enoxaparine natrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags SC n (%)	**Enoxaparine natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) tweemaal daags SC n (%)**	**Heparine aPTT aangepaste IV behandeling n (%)**
Alle behandelde DVT-patiënten met of zonder PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Totale VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)

• Alleen DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximale DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = veneuze trombo-embolie (DVT en/of PE) *De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de behandelingsverschillen voor totale VTE waren: - enoxaparine natrium eenmaal daags t.o.v. heparine (-3,0 tot 3,5) - enoxaparine natrium om de 12 uur t.o.v. heparine (-4,2 tot 1,7).			

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

Verlengde behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidive ervan bij patiënten met actieve kanker

In klinische studies met een beperkt aantal patiënten, lijken gerapporteerde aantallen van recidiverende VTE bij patiënten behandeld met enoxaparine, eenmaal of tweemaal daags toegediend gedurende 3 tot 6 maanden vergelijkbaar met deze met warfarine.

De doeltreffendheid in de reële praktijk werd beoordeeld in een cohort van 4.451 patiënten met symptomatische VTE en actieve kanker uit het multinationale register RIETE van patiënten met VTE en andere trombotische aandoeningen. 3.526 patiënten kregen SC enoxaparine tot 6 maanden lang en 925 patiënten kregen tinzaparine of dalteparine SC. Van de 3.526 patiënten die werden behandeld met enoxaparine, kregen 891 patiënten 1,5 mg/kg eenmaal daags als startbehandeling en een verlengde behandeling tot 6 maanden lang (enkel eenmaal daags), kregen 1.854 patiënten een startregime van 1,0 mg/kg tweemaal daags en verlengde behandeling tot 6 maanden lang (enkel tweemaal daags), en kregen 687 patiënten 1,0 mg/kg tweemaal daags als startbehandeling gevolgd door 1,5 mg/kg eenmaal daags (tweemaal daags – eenmaal daags) als verlengde behandeling tot 6 maanden lang. De gemiddelde en mediane behandelingsduur tot regimewijziging bedroeg respectievelijk 17 dagen en 8 dagen. Er was geen significant verschil voor het recidive-aantal van VTE tussen de twee behandelingsgroepen (zie tabel), waarbij enoxaparine voldoet aan het vooraf gespecificeerde criterium voor non-inferioriteit van 1,5 (HR aangepast met relevante co-variabelen 0,817, 95% BI: 0,499-1,336). Er was geen statistisch significant verschil tussen de beide behandelingsgroepen voor wat betreft het relatieve risico op majeure (fatale of niet-fatale) bloeding en overlijden door alle risico's (zie tabel).

Tabel. Werkzaamheids- en veiligheidsresultaten van de RIETECAT-studie

Resultaat	**Enoxaparine n=3.526**	**Andere LMWH n=925**	**Aangepaste hazard ratio's enoxaparine / andere LMWH [95% betrouwbaarheidsinterval]**
VTE recidive	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]
Majeure bloeding	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Niet-majeure bloeding	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Totaal overlijden	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

Hieronder vindt u een overzicht van de resultaten per behandelingsschema dat is gebruikt in de RIETECAT-studie bij patiënten die 6 maanden lang werden behandeld.

Tabel. 6-maanden resultaten per behandelingsschema bij patiënten die de 6-maanden behandeling beëindigd hebben

Resultaat N (%) (95% betrouwbaarheid sinterval)	**Enoxaparine alle behandelingsschema´s** N=1432	**Enoxaparine alle behandelingsschema's**					**EU-vergunde LMWHs** N=428
		Enoxaparine eenmaal daags N=444	**Enoxaparine tweemaal daags** N=529	**Enoxaparine tweemaal daags naar eenmaal daags** N=406	**Enoxaparine eenmaal daags naar tweemaal daags** N=14	**Enoxaparine meer dan 1 switch** N=39	
VTE recidive	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Majeure bloeding (fataal en niet-fataal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Klinisch relevante niet-majeure bloedingen	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Overlijden, alle oorzaken	666 (46.5%) (43.9%- 49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataal PE of fatale bloeding-gerelateerd overlijden	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Alle gegevens met 95% betrouwbaarheidsinterval

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

Behandeling van een acuut ST-elevatie-myocardinfarct
In een groot multicenter-onderzoek werden 20.479 patiënten met STEMI, die in aanmerking komen voor fibrinolytische therapie, gerandomiseerd om ofwel enoxaparine natrium te ontvangen in een enkelvoudige bolus van 3.000 IE (30 mg) IV plus een dosis van 100 IE/kg (1

mg/kg) SC gevolgd door een SC injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) om de 12 uur, ofwel IV niet-gefractioneerde heparine waarvan de dosis werd aangepast gebaseerd op aPTT gedurende 48 uur. Alle patiënten werden ook behandeld met acetylsalicylzuur voor een minimum duur van 30 dagen. De doseringsstrategie voor enoxaparine natrium werd aangepast voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voor ouderen vanaf 75 jaar. De SC injecties met enoxaparine natrium werden maximaal 8 dagen gegeven of totdat de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen (om het even wat eerst kwam).
4.716 patiënten werden behandeld met een percutane coronaire interventie en kregen antitrombotische ondersteuning met geblindeerd studiegeneesmiddel. Voor patiënten in behandeling met enoxaparine natrium werd de PCI dus uitgevoerd onder enoxaparine natrium (geen switch) volgens het schema dat in vorige studies werd bepaald, d.w.z. geen extra dosering indien de laatste SC toediening minder dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond, en een IV bolus van 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparine natrium indien de laatste SC toediening meer dan 8 uur vóór de ballondilatatie plaatsvond.
In vergelijking met niet-gefractioneerde heparine verminderde enoxaparine natrium op significante wijze de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt, dat bestond uit overlijden door welke oorzaak dan ook, of een nieuw myocardinfarct in de eerste 30 dagen na randomisering [9,9% in de groep met enoxaparine natrium vergeleken met 12,0% in de groep met niet-gefractioneerde heparine], met een relatieve risicoreductie van 17% ($p<0,001$).
De behandelingsvoordelen van enoxaparine natrium, die duidelijk waren voor een aantal werkzaamheidsresultaten, traden op na 48 uur, wanneer er een reductie van 35% optrad in het relatieve risico op nieuw myocardinfarct in vergelijking tot een behandeling met niet-gefractioneerde heparine ($p<0,001$).
Het gunstige effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt was consistent over belangrijke subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, infarctplaats, geschiedenis van diabetes, geschiedenis van doorgemaakt myocardinfarct, type van fibrinolytisch middel toegediend, en duur van de behandeling met studiegeneesmiddel.
Er was een significant behandelingsvoordeel van enoxaparine natrium, vergeleken met niet-gefractioneerde heparine, bij patiënten die binnen 30 dagen na randomisatie een percutane coronaire interventie ondergingen (23% reductie van het relatief risico) of die medisch behandeld werden (15% reductie van het relatief risico, $p=0,27$ voor interactie).
De incidentie van het samengestelde eindpunt van dood, nieuw myocardinfarct of intracraniële bloeding (een maat voor netto klinisch voordeel) na 30 dagen was significant lager ($p<0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (10,1%) in vergelijking met de groep met niet-gefractioneerde heparine (12,2%), wat overeenkomt met een reductie in het relatieve risico van 17% ten gunste van de behandeling met enoxaparine natrium.
De incidentie van majeure bloedingen na 30 dagen was significant hoger ($p<0,0001$) in de groep met enoxaparine natrium (2,1%) dan in de heparinegroep (1,4%). Er was een hogere incidentie van gastro- intestinale bloedingen in de groep met enoxaparine natrium (0,5%) t.o.v. de heparinegroep (0,1%), terwijl de incidentie van intracraniële bloedingen vergelijkbaar was in beide groepen (0,8% met enoxaparine natrium t.o.v. 0,7% met heparine).
Het gunstig effect van enoxaparine natrium op het primaire eindpunt dat waargenomen werd tijdens de eerste 30 dagen bleef behouden gedurende een follow-upperiode van 12 maanden.

Leverinsufficiëntie
Gebaseerd op literatuurgegevens lijkt het gebruik van enoxaparine natrium 4.000 IE (40 mg) bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse B-C) veilig en effectief te zijn bij het voorkomen van portale veneuze trombose. Hierbij moet worden opgemerkt dat de literatuurstudies beperkingen kunnen hebben. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op bloedingen (zie rubriek 4.4) en er zijn geen formele dosisbepalende studies uitgevoerd bij patiënten met cirrose (Child-Pugh-klasse A, B of C).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken
De farmacokinetische parameters van enoxaparine natrium zijn voornamelijk onderzocht wat betreft het tijdsverloop van plasma-anti-Xa-activiteit en ook bij anti-IIa-activiteit, in de aanbevolen doseringen na enkele en herhaalde SC toediening en na enkele IV toediening. De kwantitatieve bepaling van de farmacokinetische anti-Xa- en anti-IIa-activiteit werd uitgevoerd met gevalideerde amidolytische methoden.

Absorptie
De absolute biologische beschikbaarheid van enoxaparine natrium na SC injectie, gebaseerd op de anti-Xa-activiteit, benadert 100%.

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

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

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

Injectievolume en concentratie van de dosis boven 100-200 mg/ml had geen
effect op de farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.
De farmacokinetiek van enoxaparine natrium lijkt lineair te zijn boven de aanbevolen doses. De variabiliteit binnen en tussen patiënten is laag. Er vindt geen accumulatie plaats na herhaalde SC
toediening.

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

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

Biotransformatie
Enoxaparine natrium wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door desulfatie

en/of depolymerisatie tot vormen met een lager moleculair gewicht en ruim verminderde biologische potentie.

Eliminatie
Enoxaparine natrium is een geneesmiddel met lage klaring, met een gemiddelde anti-Xa- plasmaklaring van 0,74 l/h na een 150 IE/kg (1,5 mg/kg) IV infuus van 6 uur.
Eliminatie lijkt monofasisch te zijn met een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur na een enkele SC dosis tot ongeveer 7 uur na herhaalde dosering.
Renale klaring van actieve fragmenten vertegenwoordigt ongeveer 10% van de toegediende dosis en totale renale uitscheiding van actieve en niet-actieve fragmenten is 40% van de dosis.

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

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

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

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

Gewicht
Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m^2) in vergelijking met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering.

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Er werden geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen enoxaparine natrium en trombolytica wanneer deze gelijktijdig werden toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

SC injectie
Niet mengen met anderen middelen.

IV (bolus)injectie (alleen voor de indicatie acute STEMI):
Enoxaparine natrium kan veilig toegediend worden met fysiologische zoutoplossing (0,9%) of 5% dextrose in water (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor injectie in voorgevulde type 1 glazen spuiten met stop van chloorbutylrubber, voorzien van een injectienaald en met of zonder automatische veiligheidsvoorziening. Voorgevulde spuiten worden bewaard in plastic bakjes en kartonnen dozen.

Enoxaparine Becat 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit van 1 ml met maataanduiding. Verpakt per 10, 30 en 50 spuiten.
Enoxaparine Becat 15.000 IE (150 mg)/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit van 1 ml met maataanduiding. Verpakt per 10, 30 en 50 spuiten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde spuit is klaar om meteen te worden gebruikt (zie paragraaf 4.2).
Bij spuiten met een veiligheidsvoorziening systeem dient u de naald van u en anderen in de buurt weg te richten. De veiligheidsvoorziening wordt geactiveerd door stevig op de zuigerstaaf te drukken. De beschermhuls zal de naald automatisch bedekken en zal een hoorbare klik afgeven. Dit bevestigt de activering van de spuit.
Voorgevulde Enoxaparine Becat-spuiten bevatten één enkele dosis - gooi eventuele niet gebruikte producten weg.
Controleer de houdbaarheidsdatum op de verpakking of op de spuit. Als het medische product is verlopen, mag het niet meer worden gebruikt. Controleer dat de spuit niet beschadigd is en of het product een heldere oplossing is en er geen deeltjes in te zien zijn. Als de spuit beschadigd is of het product niet helder is, gebruik dan een andere spuit.
De spuit dient onmiddellijk te worden weggegooid door deze in de dichtstbijzijnde afvalcontainer voor scherpe instrumenten te gooien (met de naald erin). De deksel van de container dient stevig te worden gesloten en de container dient buiten bereik van kinderen te worden neergezet.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35
28037 – Madrid
Spanje

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

Enoxaparine Becat 12.000 IE (120 mg)/0,8 ml: BE531146
Enoxaparine Becat 15.000 IE (150 mg)/1 ml: BE531155

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2018
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten:
www.fagg.be