



LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
41125 Göteborg
Sweden
Att.: Viktoria Kanas,

D.sp.nr.: 29716, Hepaxane, Chemi S.p.A., injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg og 150 mg

Med henvisning til jeres nationale ansøgning af 9. november 2018 vedrørende type IB, A.z. variation om ændring af repræsentant for ovennævnte lægemiddel skal Lægemeddelstyrelsen meddele, at **CampusPharma AB, Karl Gustavsgatan 1A, 411 25 Göteborg, Sverige** (virksomhedsnummer: **269633**) kan godkendes som ny repræsentant.

Opdateret produktresumé vedlagt.

For de lægemiddelpakninger inden for det omhandlende MT-nummer, som endnu ikke er markedsført, skal den opdaterede indlægsseddel uploades på DKMANet under Indlægssedler samtidig med en kommende markedsføring af pakningen, jf. §§ 1 og 2 i bekendtgørelse om indsendelse af indlægssedler til Lægemeddelstyrelsen.

For adgang til www.dkmanet.dk med nyt virksomhedsnummer henvises til medicinpriser@dkma.dk eller telefonisk support på telefonnummer: 44 88 96 94.

Med venlig hilsen

Marianne Ott Jensen

19. november 2018

Sagsnr.: 2018111506
MT. 55718, 55719, 60137,
60138, 60139, 60140, 60141

Vores ref.: Moje/29716

E-mail: moje@dkma.dk

Lægemeddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK



19. november 2018

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

PRODUKTRESUMÉ

for

Hepaxane, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0. **D.SP.NR.**
29716

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Hepaxane

2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10.000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte

2.000 IE (20 mg)/0,2 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 2.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 20 mg) i 0,2 ml vand til injektionsvæske.

4.000 IE (40 mg)/0,4 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 4.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 40 mg) i 0,4 ml vand til injektionsvæske.

6.000 IE (60 mg)/0,6 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 60 mg) i 0,6 ml vand til injektionsvæske.

8.000 IE (80 mg)/0,8 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 8.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 80 mg) i 0,8 ml vand til injektionsvæske.

10.000 IE (100 mg)/1 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 100 mg) i 1 ml vand til injektionsvæske.

15.000 IE/ml (150 mg/ml) injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte

12.000 IE (120 mg)/0,8 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 12.000 IE enoxaparinnatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 120 mg) i 0,8 ml vand til injektionsvæske.

15.000 IE (150 mg)/1 ml

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 15.000 IE enoxaparinnatrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 150 mg) i 1 ml vand til injektionsvæske.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparinnatrium er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hepaxane er indiceret hos voksne til:

- Profylakse af venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder cancerkirurgi.
- Profylakse af venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom (såsom akut hjertesvigt, respirationsinsufficiens, svære infektioner eller reumatiske sygdomme) og reduceret mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE), dog ikke PE, der sandsynligvis kræver trombolytisk behandling eller kirurgi.
- Forebyggelse af trombedannelse i det ekstrakorporale kredsløb i forbindelse med hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina og myokardieinfarkt uden ST-segment-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-segment-elevation (STEMI), herunder patienter, der skal behandles medicinsk eller med efterfølgende perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Profylakse af venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

- Den enkelte patients tromboemboliske risiko kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.
Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium en gang daglig via subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ

opstart (2 timer inden kirurgi) af 2.000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium har vist sig at være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos patienter med moderat risiko bør behandlingen med enoxaparinnatrium vare i minimum 7-10 dage, uanset patientens rekonvalescensstatus (f.eks. mobilitet).

Profylaksen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har betydeligt reduceret mobilitet.

- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, der indgives subkutan en gang daglig, helst med opstart 12 timer inden det kirurgiske indgreb.

Hvis der er behov for opstart af præoperativ profylakse med enoxaparinnatrium mere end 12 timer inden det kirurgiske indgreb (f.eks. højrisikopatienter, der venter på en udskudt ortopædisk operation), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer inden det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter indgrebet.

- Hos patienter, der får foretaget større ortopædkirurgiske indgreb, anbefales det at forlænge tromboprofylaksen til op til 5 uger.
- Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales det at forlænge tromboprofylaksen til op til 4 uger.

Profylakse af venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis er 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gang daglig via s.c. injektion. Der ordineres behandling med enoxaparinnatrium i mindst 6 til 14 dage, uanset patientens rekonvalescensstatus (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist nogen fordel ved behandling i mere end 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparinnatrium kan administreres s.c., enten som en daglig injektion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige injektioner af 100 IE/kg (1 mg/kg).

Lægen bør vælge regime på baggrund af en vurdering af den enkelte patient, herunder evaluering af den tromboemboliske risiko og risikoen for blødning. Dosisregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) administreret en gang daglig bør anvendes hos patienter uden komplikationer og med lav risiko for VTE-recidiv. Dosisregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) administreret to gange daglig bør anvendes hos alle andre patienter, såsom patienter med adipositas, symptomatisk PE, cancer, recidiverende VTE eller proksimal trombose (i vena iliaca).

Behandling med enoxaparinnatrium ordineres i gennemsnit i en periode på 10 dage. Der bør iværksættes behandling med orale antikoagulantia, hvor relevant (se "skift mellem enoxaparinnatrium og orale antikoagulantia" i slutningen af pkt. 4.2).

Forebyggelse af trombedannelse i forbindelse med hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved dobbelt vaskulær adgang eller til 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved enkelt vaskulær adgang.

I forbindelse med hæmodialyse bør enoxaparinnatrium indgives i kredsløbets arterieslange i starten af dialysesessionen. Virkningen af denne dosis er som regel tilstrækkelig til en 4-timers session. Findes der imidlertid fibrinringe, for eksempel efter en længere session end normalt, kan der gives en yderligere dosis på 50 IE to 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg).

Der foreligger ingen data vedrørende brug af enoxaparinnatrium til profylakse eller behandling og under hæmodialyse.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina og NSTEMI og behandling af akut STEMI

- Den anbefalede dosis til behandling af ustabil angina og NSTEMI er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium hver 12. time via subkutan injektion i kombination med trombocythæmmende behandling. Behandlingen bør vare minimum 2 dage og fortsættes indtil klinisk stabilisering. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2 til 8 dage.

Det anbefales at give acetylsalicylsyre til alle patienter uden kontraindikationer i en indledende oral startdosis på 150-300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag langvarigt, uanset behandlingsstrategi.

- Den anbefalede dosis af enoxaparinatrium til behandling af akut STEMI er en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en s.c. dosis på 100 IE/kg (1 mg/kg) efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) indgivet subkutant hver 12. time (højst 10.000 IE (100 mg) for hver af de to første s.c. doser). Der bør samtidig administreres relevant trombocythæmmende behandling, såsom oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang daglig), medmindre der er kontraindikation for det. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage eller indtil udskrivning fra hospitalet, alt efter hvad der indtræffer først.

I tilfælde af samtidig brug af et trombolytikum (fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) bør enoxaparinatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af den fibrinolytiske behandling.

- Se afsnittet "Ældre" vedrørende dosering til patienter ≥ 75 år.
- Hos patienter, der får foretaget PCI, er det ikke nødvendigt at give yderligere doser, hvis den sidste dosis af s.c. enoxaparinatrium blev givet mindre end 8 timer inden ballonudvidelsen. Hvis den sidste s.c. administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, bør der gives en i.v. bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning i den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

Det gælder for alle indikationer undtagen STEMI, at det ikke er nødvendigt at reducere dosis hos ældre patienter, medmindre de har nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke anvendes en indledende i.v. bolus. Doseringen skal startes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. hver 12. time (højst 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første s.c. doser alene, efterfulgt af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) s.c. ved de resterende doser). Se "Nedsat nyrefunktion" og pkt.

4.4 vedrørende dosering hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede data vedrørende patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2), og der bør udvises forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

• *Svært nedsat nyrefunktion*

Det frarådes at anvende enoxaparinnatrium hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 15 ml/min) på grund af manglende data fra denne population, med undtagelse af forebyggelse af trombedannelse i det ekstrakorporale kredsløb i forbindelse med hæmodialyse.

Doseringstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

Indikation	Dosisregime
Profylakse af venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang daglig
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) legemsvægt s.c. en gang daglig
Behandling af ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) legemsvægt s.c. en gang daglig
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år) Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	1×3.000 IE (30 mg) i.v. bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) legemsvægt s.c. og herefter 100 IE/kg (1 mg/kg) legemsvægt s.c. hver 24. time Ingen i.v. indledende bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) legemsvægt s.c. og derefter

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke for hæmodialyse-indikationen.

• *Moderat og mildt nedsat nyrefunktion*

Selvom der ikke er nogen anbefaling om at justere dosis hos patienter med moderat nedsat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og mildt nedsat (kreatininclearance 50-80 ml/min) nyrefunktion, bør der gennemføres tæt klinisk monitorering.

Administration

Hepaxane må ikke administreres intramuskulært.

Til profylakse af venøs tromboembolisk sygdom efter kirurgi, behandling af DVT og PE, behandling af ustabil angina og NSTEMI bør enoxaparinnatrium administreres via s.c. injektion.

- Behandling af akut STEMI skal indledes med en enkelt i.v. bolusinjektion og en s.c. injektion umiddelbart herefter.
- Til forebyggelse af trombedannelse i det ekstrakorporale kredsløb i forbindelse med hæmodialyse administreres det via dialysekredsløbets arterieslange.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

• Subkutan injektionsteknik

Det er bedst at indgive injektionen, mens patienten ligger ned. Enoxaparinnatrium administreres via dyb s.c. injektion.

Ved brug af fyldte injektionssprøjter skal der ikke trykkes luftbobler ud af injektionssprøjten inden injektionen, da det kan resultere i tab af lægemiddel. Hvis det er

nødvendigt at justere den mængden lægemiddel, der skal indgives, på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes de fyldte injektionssprøjter med målestreger, og den overskydende mængde fjernes inden injektionen. Vær opmærksom på, at det i nogle tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis ud fra målestregerne på sprøjten. I så tilfælde rundes volumen op til den nærmeste målestreg.

Der bør skiftes mellem administration i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg. Kanylens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, der holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter administration.

Bemærk: Sikkerhedssystemet udløses efter afslutning af injektionen (se vejledningen i pkt. 6.6).

I tilfælde af selvadministration skal patienterne informeres om, at de skal følge vejledningen i indlægssedlen, der ligger i pakningen.

- Intravenøs (bolus)injektion (kun ved indikationen akut STEMI)

Behandlingen af akut STEMI skal indledes med en enkelt i.v. bolusinjektion og en s.c. injektion umiddelbart herefter. Til i.v. injektion kan der enten anvendes multidosis-hætteglas eller fyldt injektionssprøjte anvendes. Enoxaparinnatrium bør administreres via et intravenøst drop. Det må ikke blandes med eller indgives sammen med andre lægemidler. For at undgå blanding af enoxaparinnatrium og alle andre lægemidler bør det intravenøse drop skylles igennem med en tilstrækkelig mængde fysiologisk saltvand eller dextroseopløsning inden og efter administration af den intravenøse bolus af enoxaparinnatrium for at rense det for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med en almindelig fysiologisk saltvandopløsning (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Ved brug af en fyldt sprøjte med målestreger til den indledende bolus på 3.000 IE (30 mg) enoxaparinnatrium tømmes sprøjten for overskydende volumen, så den kun indeholder 3.000 IE (30 mg). Herefter kan dosen på 3.000 IE (30 mg) injiceres direkte ind i injektionsstedet i droppet.

- Yderligere bolus ved PCI hvis den sidste s.c. administration blev givet mere end 8 timer inden ballonudvidelsen

Hos patienter, der får foretaget PCI, skal der gives en ekstra i.v. bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg), hvis den sidste s.c. administration blev givet mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

For at sikre, at den lille volumen, der skal injiceres, bliver helt præcis, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå en opløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved brug af en fyldt sprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at bruge en infusionspose på 50 ml (dvs. ved brug af enten fysiologisk saltvandsopløsning (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske), som følger:

Træk 30 ml ud af infusionsposen med en sprøjte, og bortskaf væsken. Sprøjt hele indholdet i den fyldte sprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium ind i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland forsigtigt indholdet i posen. Træk den nødvendige volumen af fortyndet opløsning ud med en sprøjte til administration i det intravenøse drop.

Efter fortyndingen kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel [volumen af fortyndet opløsning (ml) = Patientens vægt (kg) x 0,1] eller ud fra nedenstående tabel. Fortyndingen bør klargøres umiddelbart inden brug.

Volumen, der skal injiceres via drop efter fortynding til en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml:

Vægt	Påkrævet dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres, efter fortynding til en slutkoncentration på 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

- Injektion via arterieslange

Det administreres via dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombedannelse i det ekstrakorporale kredsløb i forbindelse med hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparinnatrium og orale antikoagulantia

- Skift mellem enoxaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

Klinisk monitorering og laboratorieanalyser [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at overvåge virkningen af VKA.

Da der går nogen tid, før den maksimale virkning af VKA opnås, bør behandlingen med enoxaparinnatrium fortsættes i en konstant dosis i så lang tid som nødvendigt for at opretholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen ved to analyser i træk.

Hos patienter i aktuel behandling med en VKA skal VKA seponeres, og den første dosis af enoxaparinnatrium gives, når INR er faldet under det terapeutiske område.

- Skift mellem enoxaparinnatrium og direkte orale antikoagulantia (DOAC)

Hos patienter i aktuel behandling med enoxaparinnatrium skal enoxaparinnatrium seponeres og DOAC opstartes 0 til 2 timer inden tidspunktet for næste planlagte administration af enoxaparinnatrium, afhængigt af mærkningen for det pågældende DOAC.

Hos patienter i aktuel behandling med et DOAC skal den første dosis af enoxaparinnatrium gives på det tidspunkt, hvor den næste dosis af DOAC skulle været taget.

Administration ved spinal/epidural anæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere antikoagulation i forbindelse med epidural eller spinal anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, bør der gennemføres nøje neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksiale hæmatomer (se pkt. 4.4).

- I doser anvendt til profylakse

Der skal være et punktfrit interval på mindst 12 timer mellem den sidste injektion af enoxaparinnatrium i profylaktiske doser og anlæggelse af kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal der ligeledes være en periode på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min skal det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.

Initiering af enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer inden det kirurgiske indgreb er ikke forligelig med neuraksial anæstesi.

- I doser anvendt til behandling

Der skal være et punktfrit interval på mindst 24 timer mellem den sidste injektion af enoxaparinnatrium i kurative doser og anlæggelse af kanyler eller kateter (Se pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal der ligeledes være en periode på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min skal det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

Hos patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange daglig), skal dagens anden dosis springes over for at opnå en tilstrækkelig periode inden anlæggelse eller fjernelse af kateteret.

Der kan stadig spores anti-Xa-niveauer på disse tidspunkter, og disse tidsintervaller er ingen garanti for at undgå neuraksiale hæmatomer.

Det bør ligeledes overvejes ikke at bruge enoxaparinнатrium før mindst 4 timer efter spinal/epidural punktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en vurdering af fordele og risici under hensyntagen til såvel risikoen for trombose og risikoen for blødning i forbindelse med indgrebet og patientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinнатrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinнатrium, heparin eller dets derivater, herunder andre hepariner med lav molekylvægt (LMWH), eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de sidste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4);
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj risiko for blødning, herunder nylig hæmoragisk apopleksi, mavesår, tilstedeværelse af malign neoplasme med høj risiko for blødning, nylig cerebral, spinal eller oftalmisk kirurgi, påviste eller formodede øsofageale varicer, arterievenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller væsentlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormiteter;
- Spinal eller epidural anæstesi eller lokoregional anæstesi, hvis der er anvendt enoxaparinнатrium til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- *Generelt*

Enoxaparinнатrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre LMWH'er. Disse lægemidler er forskellige, hvad angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-II-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i forskelle i farmakokinetikken og tilknyttet biologisk aktivitet (f.eks. antitrombinaktivitet og trombocytinteraktioner). Der skal derfor udvises særlig opmærksomhed på vejledningen til de enkelte lægemidler, og disse skal overholdes nøje.

- *HIT i anamnesen (> 100 dage)*

Brug af enoxaparinнатrium er kontraindiceret hos patienter med immunmedieret HIT i anamnesen inden for de seneste 100 dage eller med forekomst af cirkulerende antistoffer (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinнатrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparininduceret trombocytopeni uden cirkulerende antistoffer i anamnesen (> 100 dage). Der må kun træffes beslutning om at anvende enoxaparinнатrium i sådanne tilfælde efter nøje vurdering af fordele og risici og efter overvejelse af andre behandlinger uden heparin (f.eks. danaparoidнатrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytal*

Risikoen for antistof-medieret HIT er også til stede med LMWH'er. Hvis der opstår trombocytopeni, sker det som regel mellem 5 og 21 dage efter opstart af behandling med enoxaparinнатrium.

Risikoen for HIT er højere hos postoperative patienter, især efter hjertekirurgi, og hos patienter med cancer.

Det anbefales derfor at måle trombocytallet, inden behandlingen med enoxaparinнатrium opstartes og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der er kliniske symptomer, der tyder på HIT (ny episode med arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion på injektionsstedet, allergiske eller anafylaktoide reaktioner på behandlingen), skal trombocytallet måles. Patienterne skal gøres

opmærksomme på, at disse symptomer kan opstå, og instrueres i, at de skal informere lægen i så tilfælde.

I praksis skal behandlingen med enoxaparinnatrium seponeres med det samme, hvis der ses et betydeligt fald i trombocytallet (30 til 50 % i forhold til udgangsværdien), og patienten skal overgå til anden antikoagulationsbehandling, som ikke indeholder heparin.

- *Blødning*

Ligesom det er tilfældet med andre antikoagulantia, kan der opstå blødning alle steder. I tilfælde af blødning bør blødningens oprindelse undersøges, og der bør iværksættes passende behandling.

Ligesom al anden antikoagulationsbehandling skal enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande, der øger risikoen for blødning, såsom:

- nedsat hæmostase,
- ulcus pepticum i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neuro- eller øjenkirurgi,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5)

- *Laboratorieprøver*

Ved brug af doser til profylakse af venøs tromboemboli påvirker enoxaparinnatrium ikke blødningstiden eller de generelle blodkoagulationstest i betydelig grad, og det påvirker heller ikke trombocyttaggregationen eller fibrinogens binding til trombocytterne.

Ved brug af højere doser kan der ses forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPPT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlængelse af aPPT og ACT er ikke lineært korreleret med stigning i enoxaparinnatriums antitrombotiske aktivitet og kan derfor ikke anvendes til pålidelig monitorering af enoxaparinnatriums aktivitet.

- *Spinal/epidural anæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal/epidural anæstesi eller lumbalpunktur i de første 24 timer efter administration af enoxaparinnatrium i terapeutiske doser (se også pkt. 4.3).

Der er rapporteret om tilfælde af neuraksiale hæmatomer med langvarig eller permanent paralyse til følge ved samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal/epidural anæstesi eller spinal punktur. Disse hændelser er sjældne med dosisregimer med 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gang daglig eller derunder. Risikoen for disse hændelser er højere ved brug af postoperative epiduralkatetre à demeure, ved samtidig brug af andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, såsom non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), med traumatisk eller gentagen epidural eller spinal punktur og hos patienter med spinal kirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at reducere den potentielle risiko for blødning i forbindelse med samtidig brug af enoxaparinnatrium og epidural eller spinal anæstesi/analgesi eller spinal punktur skal der tages hensyn til enoxaparinnatriums farmakokinetiske profil (se pkt. 5.2). Det er bedst at anlægge og fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når enoxaparinnatriums antikoagulerende virkning er lav; det præcise tidspunkt for opnåelse af tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient er imidlertid ikke kendt.

Hos patienter med kreatininclearance på 15-30 ml/minutter elimineres enoxaparinnatrium langsommere, hvorfor yderligere overvejelser er nødvendige (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at administrere antikoagulerende behandling i forbindelse med epidural eller spinal anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, skal patienten monitoreres hyppigt for tegn og symptomer på neurologisk funktionsnedsættelse, såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske forstyrrelser (følelsesløshed eller svaghed i benene) eller tarm- og/eller blæreforstyrrelser. Patienterne skal instrueres i, at de straks skal rapportere om sådanne symptomer, hvis de oplever dem. Ved mistanke om tegn eller symptomer på spinale hæmatomer skal der iværksættes akut diagnosticering og behandling, inklusive overvejelser om spinal dekompression, selvom sådan behandling ikke nødvendigvis forhindrer eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vaskulitis med LMWH'er. Dette kræver øjeblikkelig seponering af behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For at minimere risikoen for blødning efter vaskulær instrumentering i forbindelse med behandling af ustabil angina, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede dosisintervaller mellem enoxaparinnatrium-injektionerne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå homøostase på punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan sheathen fjernes med det samme. Hvis der anvendes en manuel kompressionsmetode, bør sheathen fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinnatrium. Hvis behandlingen med enoxaparinnatrium skal fortsættes, bør den næste planlagte dosis ikke gives før 6 til 8 timer efter fjernelse af sheathen. Indgrebsstedet bør observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Det frarådes normalt at anvende heparin hos patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis det vurderes, at det er absolut nødvendigt at anvende heparin, må der kun træffes beslutning herom efter en nøje afvejning af fordele og risici hos den enkelte patient.

- *Hjerteklapprotese*

Brug af enoxaparinnatrium til tromboprophylakse er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt hos patienter med hjerteklapprotoser. Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af hjerteklaptrombose hos patienter med hjerteklapprotoser, som fik enoxaparinnatrium til tromboprophylakse. Konfunderende faktorer, herunder underliggende sygdom og utilstrækkelige kliniske data, begrænser vurderingen af disse tilfælde. Nogle af tilfældene indtrådte hos gravide kvinder, hvor trombosen resulterede i maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med hjerteklapprotese*

Brug af enoxaparinnatrium til tromboprophylakse hos gravide kvinder med hjerteklapprotese er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt. I et klinisk studie med gravide kvinder med hjerteklapprotoser, som fik enoxaparinnatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to gange daglig) for at reducere risikoen for tromboemboli, fik 2 ud af 8 kvinder blodpropper, der resulterede i blokering af klappen og medførte maternel og føtal død. Efter markedsføring har der været enkeltstående indberetninger af hjerteklaptrombose hos gravide kvinder med hjerteklapprotoser, der fik behandling med enoxaparinnatrium til tromboprophylakse. Gravide kvinder med hjerteklapprotoser kan have en øget risiko for tromboemboli.

- *Ældre*

Der er ikke set øget blødningstendens hos ældre ved brug inden for det profylaktiske dosisområde. Ældre patienter (især patienter på 80 år og derover) kan have en øget risiko for blødningskomplikationer inden for det terapeutiske dosisområde. Hos patienter over 75 år, der bliver behandlet for STEMI, bør der gennemføres nøje klinisk monitorering, og det kan overvejes at reducere dosis (se pkt. 4.3 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksponeringen for enoxaparinnatrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning.

Hos sådanne patienter bør der gennemføres nøje klinisk monitorering, og biologisk monitorering ved hjælp af måling af anti-Xa-aktiviteten kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2). Det frarådes at anvende enoxaparinnatrium hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 15 ml/min) på grund af manglende data fra denne population, med undtagelse af forebyggelse af trombedannelse i det ekstrakorporale kredsløb i forbindelse med hæmodialyse.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) er eksponeringen for enoxaparinnatrium betydeligt forøget, og det anbefales derfor at justere såvel terapeutiske som profylaktiske doser (se pkt. 4.2). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med moderat nedsat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og mildt nedsat (kreatininclearance 50-80 ml/min) nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Som følge af en øget risiko for blødning bør enoxaparinnatrium anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. Dosisjustering på baggrund af monitorering af anti-Xa-niveauet er ikke pålidelig hos patienter med levercirrose og frarådes (se pkt. 5.2).

- *Lav legemsvægt*

Der er set øget eksponering for enoxaparinnatrium i profylaktiske doser (ikke vægtjusterede) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan føre til en højere risiko for blødning. Nøje klinisk monitorering er derfor tilrådet hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

- *Adipøse patienter*

Adipøse patienter har højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos adipøse patienter (BMI > 30 kg/m²) er ikke fuldstændigt klarlagt, og der er ingen konsensus vedrørende dosisjustering. Sådanne patienter bør observeres omhyggeligt for tegn og symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan undertrykke binyresekretionen af aldosteron, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), særligt hos patienter med diabetes, kronisk nyresvigt eller metabolisk acidose og hos patienter, der tager lægemidler, der øger kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør monitoreres regelmæssigt, især hos risikopatienter.

- *Sporbarhed*

LMWH'er er biologiske lægemidler. For at forbedre sporbarheden af LMWH'er anbefales det, at sundhedspersonalet registrerer produktnavnet og batchnummeret på det indgivne lægemiddel i patientens journal.

- *Natriumindhold*

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug er frarådet

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Visse lægemidler, der påvirker hæmostasen, bør seponeres inden behandling med enoxaparin natrium, medmindre de er tvingende nødvendige. Hvis samtidig brug er indiceret, bør enoxaparin natrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig monitorering, hvor relevant.

Sådanne lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig brug skal ske med forsigtighed

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidig med enoxaparin natrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, såsom:*

- Trombocyttaggregationshæmmere, herunder acetylsalicylsyre anvendt i en antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af risikoen for blødning,
- Dextran 40,
- Systemiske glukokortikoider.

- *Lægemidler, der øger kaliumniveauet*

Lægemidler, der øger serumkaliumniveauet, kan administreres samtidig med enoxaparin natrium under tæt klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4. og 4.8).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen evidens for, at enoxaparin krydser placentabarrieren hos mennesker i andet og tredje graviditetstrimester. Der foreligger ingen data vedrørende første graviditetstrimester. Dyrestudier har ikke vist evidens for føtotoksicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3). Data fra dyr har vist, at enoxaparin passerer placenta i minimal grad.

Enoxaparin natrium bør kun anvendes i graviditeten, hvis lægen har vurderet, at der er et klart behov for det.

Gravide kvinder, der får enoxaparin natrium, bør monitoreres nøje for tegn på blødning eller markant antikoagulation, og de bør advares om blødningsrisikoen. Samlet set tyder dataene på, at der ikke er nogen evidens for, at risikoen for blødning, trombocytopeni eller osteoporose er højere hos gravide end ikke-gravide kvinder, med undtagelse af den observerede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epidural anæstesi, anbefales det at seponere behandlingen med enoxaparin natrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er udskillelsen af enoxaparin eller dets metabolitter i mælken meget lav. Oral absorption af enoxaparin natrium er usandsynlig. Hepaxane kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende enoxaparin natrium og fertilitet. Dyrestudier viste ingen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Enoxaparin natrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Enoxaparin natrium er blevet evalueret hos mere end 15.000 patienter, der fik enoxaparin natrium i kliniske studier med et referenceprodukt. Disse omfattede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer efter ortopædisk eller abdominal kirurgi, der fik profylakse for dyb venetrombose, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært begrænset mobilitet, der fik profylakse for dyb venetrombose, 559 patienter, der fik behandling for DVT med eller uden PE, 1.578 patienter, der fik behandling for ustabil angina og myokardieinfarkt uden Q-takker, og 10.176 patienter, der fik behandling for akut STEMI.

Der blev administreret forskellige enoxaparin natriumregimer i disse kliniske, afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium subkutan en gang daglig til profylakse af dyb venetrombose efter kirurgi eller hos akut syge medicinske patienter med svært begrænset mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden PE fik patienterne enten enoxaparin natrium i en subkutan dosis på 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time eller i en subkutan dosis på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang daglig. I de kliniske studier vedrørende behandling af ustabil angina og myokardieinfarkt uden Q-takker var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie vedrørende behandling af akut STEMI bestod enoxaparin natriumregimet af en intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

De hyppigst indberettede reaktioner i de kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose (se pkt. 4.4 og 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' nedenfor).

Liste over bivirkninger i tabelform

Øvrige bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier, eller som er indberettet efter markedsføringen (* angiver bivirkninger, der er indberettet efter markedsføringen) er angivet nedenfor.

Hyppighederne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget

sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorgangruppe af bivirkningerne anført efter faldende alvorlighedsgrad.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmoragisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af disse tilfælde var trombose kompliceret af organinfarkt eller ekstremitetsiskæmi (se pkt. 4.4).

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinale hæmatomer* (eller neuraksiale hæmatomer). Disse reaktioner har resulteret i forskellige grader af neurologiske skader, herunder langvarig eller permanent paralyse (se pkt. 4.4).

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Øgede leverenzymmer (primært transaminaser > 3 gange den øvre normalgrænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*
- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erythem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Rare: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose* sædvanligvis på injektionsstedet (disse fænomener har oftest været foregået af purpura eller erythematosus-plaques, infiltration og smerter).
Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, som ikke var cystiske indkapslinger af enoxaparin). De forsvinder efter nogle få dage og bør ikke give anledning til seponering af behandlingen.

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langtidsbehandling (over 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatomer på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet og andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette omfatter alvorlige blødninger, som blev indberettet hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige.

Hos kirurgiske patienter blev blødningskomplikationer vurderet at være alvorlige: (1) hvis blødningen forårsagede en signifikant klinisk hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af et fald i hæmoglobin ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod.

Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid vurderet som alvorlige.

Ligesom det er tilfældet med andre antikoagulantia, kan der opstå blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer, såsom: organiske læsioner med blødningstendens, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Systemorgan- klasse	Profylakse hos kirurgiske patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling hos patienter med DVT med eller uden PE	Behandling hos patienter med ustabil angina og MI uden Q- takker	Behandling hos patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Blødning* Sjælden: Retroperitoneal blødning	Almindelig: Blødning*	Meget almindelig: Blødning* Ikke almindelig: Intrakraniel blødning, retroperitoneal blødning	Almindelig: Blødning* Sjælden: Retroperito- neal blødning	Almindelig: Blødning* Ikke almindelig: Intrakraniel blødning, retroperitoneal blødning

*: såsom hæmatom, ekkymose andetsteds end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

Trombocytopeni og trombocytose

Systemorgan- klasse	Profylakse hos kirurgiske patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling hos patienter med DVT med eller uden PE	Behandling hos patienter med ustabil angina og MI uden Q- takker	Behandling hos patienter med akut STEMI
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: Trombocytose* Almindelig: Trombocyto- peni	Ikke almindelig: Trombocyto- peni	Meget almindelig: Trombocytose* Almindelig: Trombocytopeni	Ikke almindelig: Trombocyto- peni	Almindelig: Trombocytose* Trombocyto- peni Meget sjælden: Immunallergisk trombocytopeni

*: Trombocytter øget > 400 g/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos børn er ikke blevet klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Utsigtet overdosering af enoxaparinnatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan føre til blødningskomplikationer. Enoxaparinnatrium vil sandsynligvis ikke blive absorberet efter oral administration af selv meget store doser.

Håndtering

De antikoagulerende virkninger kan stort set neutraliseres af langsom i.v. injektion af protamin. Protamindosen afhænger af den injicerede dosis af enoxaparinnatrium; 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende virkning af 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium, hvis enoxaparinnatrium blev administreret i de foregående 8 timer. En infusion af 0,5 mg protamin pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium kan administreres, hvis enoxaparinnatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at der er brug for endnu en dosis protamin. 12 timer efter injektion af enoxaparinnatrium er det måske ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv meget høje doser protamin kan imidlertid aldrig neutralisere enoxaparinnatriums anti-Xa-aktivitet helt (højst cirka 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 01 AB 05. Antitrombosemiddel, heparin-gruppen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et LMWH med en gennemsnitlig molekylvægt på cirka 4.500 dalton, i hvilket standardheparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Lægemiddelstoffet er natriumsaltet.

I det *in vitro*-oprensede system har enoxaparinatrium høj anti-Xa-aktivitet (cirka 100 IE/mg) og lav anti-IIa- eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres via antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk aktivitet hos mennesker.

Udover anti-Xa-/IIa-aktiviteten er der desuden påvist antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber ved enoxaparin hos raske frivillige og patienter og i ikke-kliniske modeller.

Disse omfatter ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer, såsom faktor VIIa, induktion af endogen frigivelse af TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) samt reduceret frigivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparinatriums samlede antitrombotiske virkning.

Når enoxaparinatrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i betydelige grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være 1,5-2,2 gange længere end kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse af VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindet studie af forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som indledningsvist blev behandlet subkutant med 4.000 IE (40 mg) enoxaparinatrium, mens de var indlagt på hospitalet, randomiseret til et regime efter deres udskrivelse, som bestod af enten 4.000 IE (40 mg) enoxaparinatrium (n=90) subkutant en gang om dagen eller placebo (n=89) i 3 uger. Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere med enoxaparinatrium end med placebo; der blev ikke indberettet PE. Der forekom ingen alvorlige blødninger. Effektdataene er vist i tabellen nedenfor.

	Enoxaparinatrium 4.000 IE (40 mg) en gang om dagen s.c. n (%)	Placebo en gang om dagen s.c. n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)
VTE i alt	6 (6,6)	18 (20,2)
• DVT i alt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-værdi versus placebo = 0,008		
[#] p-værdi versus placebo = 0,537		

I et andet dobbeltblindet studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som fik foretaget hoftealloplastik, og som indledningsvist blev behandlet subkutant med 4.000 IE (40 mg) enoxaparinatrium, mens de var indlagt på hospitalet, randomiseret til et regime efter deres udskrivelse, som bestod af enten 4.000 IE (40 mg) enoxaparinatrium (n=131) subkutant en gang om dagen eller placebo (n=131) i 3 uger. Ligesom i det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse betydeligt lavere med enoxaparinatrium end med placebo, både hvad angik VTE i alt (enoxaparinatrium

21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; $p=0,001$) og proksimal DVT (enoxaparin-natrium 8 [6,1%] versus placebo 28 [21,4%]; $p<0,001$). Der blev ikke fundet nogen forskel mellem enoxaparin-natriumgruppen og placebogruppen, hvad angik alvorlig blødning.

- Forlænget profylakse af DVT efter cancerkirurgi

I et dobbeltblindet multicenterforsøg blev der foretaget en sammenligning af enoxaparin-natrium ved hhv. 4 ugers behandling og 1 uges behandling, hvad angik sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik elektiv kirurgi for abdominal- eller bækken-cancer. Patienterne fik enoxaparin-natrium (4.000 IE (40 mg) s.c.) daglig i 6 til 10 dage og blev så randomiseret til enten enoxaparin-natrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev udført bilateral venografi mellem dag 25 og 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparin-natrium i fire uger efter det kirurgiske indgreb for abdominal- eller bækken-cancer reducerede i signifikant grad forekomsten af venografisk påvist trombose i forhold til profylakse med enoxaparin-natrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % ($n=20$) i placebogruppen og 4,8 % ($n=8$) i enoxaparin-natriumgruppen; $p=0,02$. Denne forskel var fortsat til stede efter tre måneder [14,8 % versus 5,5 % ($n=23$ versus 9), $p=0,01$]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i løbet af den dobbeltblinde periode eller opfølgingsperioden.

Profylakse af venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindet, multicenter- og parallelgruppestudie blev enoxaparin-natrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang daglig sammenlignet med placebo som profylakse af DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet i forbindelse med akut sygdom (defineret som gangdistance < 10 meter i ≤ 3 dage). Dette studie omfattede patienter med hjertesvigt (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationsinsufficiens og akut infektion eller akut reumatisk sygdom, hvis dette var forbundet med mindst en risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, cancer, tidligere VTE, svær overvægt, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationssvigt). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (gennemsnitlig varighed 7 dage). Ved administration af en dosis på 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang om dagen reducerede enoxaparin-natrium forekomsten af VTE i signifikant grad i forhold til placebo. Effektdataene er vist i tabellen nedenfor.

	Enoxaparin-natrium 2.000 IE (20 mg) en gang om dagen s.c. n (%)	Enoxaparin-natrium 4.000 IE (40 mg) en gang om dagen s.c. n (%)	Placebo n (%)
Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE i alt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT i alt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venøse tromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og dødsfald, der blev vurderet at være af tromboembolisk årsag
 * p-værdi versus placebo = 0,0002

Cirka 3 måneder efter studiestarten var forekomsten af VTE fortsat signifikant lavere i den gruppe, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg), end i den gruppe, der fik placebo. Forekomsten af samlede blødninger og alvorlige blødninger var hhv. 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenter- og parallelgruppestudie blev 900 patienter med akut DVT i nedre ekstremitet med eller uden PE randomiseret til behandling under indlæggelsen med enten (i) enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang daglig, (ii) enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v. heparin-bolus (5.000 IE) efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienterne fik også warfarinnatrium (dosisjusteret efter protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0), startende inden for 72 timer efter opstart af enoxaparinnatrium eller standardheparin og i 90 dage. Behandlingen med enoxaparinnatrium eller standardheparin blev administreret i minimum 5 dage, og indtil det målsatte INR for warfarinnatrium blev opnået. Begge regimer med enoxaparinnatrium var ækvivalente med behandlingen med standardheparin, hvad angik reduktion af risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE). Effektdataene er vist i tabellen nedenfor.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang om dagen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange om dagen s.c. n (%)	Heparin aPTT-justeret i.v. behandling n (%)
Alle behandlede patienter med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE i alt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• DVT alene (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximal DVT	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hændelse (DVT og/eller PE) *95 %-konfidensintervallerne for behandlingsforskelle for VTE i alt var: - enoxaparinnatrium en gang om dagen versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoxaparinnatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 til 1,7)			

Hyppegheden af alvorlig blødning var hhv. 1,7 % i gruppen med enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang om dagen; 1,3 % i gruppen med enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange om dagen og 2,1 % i heparingruppen.

Behandling af ustabil angina og myokardieinfarkt uden ST-elevation

I et stort multicenterstudie blev 3.171 patienter inkluderet i den akutte fase af ustabil angina eller myokardieinfarkt uden Q-takker og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang daglig) i kombination med enten subkutan enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time eller intravenøs ufraktioneret heparin justeret ud fra aPTT. Patienterne skulle behandles på hospitalet i minimum 2 dage og maksimum 8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskulariseringsindgreb eller udskrivning fra hospitalet. Patienterne skulle følges i op til 30 dage. Enoxaparinnatrium reducerede i signifikant grad den samlede forekomst af angina pectoris, myokardieinfarkt og død i forhold til heparin, med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Denne reduktion i den samlede forekomst var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %, relativ risikoreduktion på 15 %). Der var ingen signifikant forskel i alvorlige blødninger, mens blødning på det subkutane injektionssted var hyppigere.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

I et stort multicenterstudie blev 20.479 patienter med STEMI, der var egnede til at få fibrinolytisk behandling, randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium i en enkelt i.v. bolus på 3.000 IE (30 mg) plus en subkutan dosis på 100 IE/kg (1 mg/kg) efterfulgt af s.c. injektion af 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time eller i.v. ufraktioneret heparin justeret efter aPTT i 48 timer. Alle patienter blev også behandlet med acetylsalicylsyre i minimum 30 dage. Doseringsstrategien for enoxaparinnatrium blev justeret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og hos ældre på minimum 75 år. De subkutane injektioner af enoxaparinnatrium blev givet indtil udskrivning fra hospitalet eller i minimum 8 dage (alt efter, hvad der kom først).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar intervention og fik understøttende antitrombotisk behandling med blindet studiemedicin. Hos patienter, der fik enoxaparinnatrium, skulle PCI derfor gennemføres, mens patienterne fik enoxaparinnatrium (uden skift) ved brug af det regime, der var fastlagt i tidligere studier, dvs. uden yderligere doser, hvis den sidste s.c. administration var givet mindre end 8 timer inden ballonudvidelsen, og en i.v. bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane s.c. administration var givet mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Sammenlignet med ufraktioneret heparin reducerede enoxaparinnatrium i betydelig grad forekomsten af det primære endepunkt, som var sammensat af død af en hvilken som helst årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering [9,9 % i enoxaparinnatriumgruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med en relativ risikoreduktion på 17 % ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoxaparinnatrium, som var tydelig på en række effektendemål, indtrådte efter 48 timer, hvor der var en reduktion på 35 % i den relative risiko for nyt myokardieinfarkt i forhold til behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære endepunkt var konsekvent i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, infarktets lokation, diabetes i anamnesen, tidligere myokardieinfarkt i anamnesen, typen af administreret fibrinolytikum og tid til behandling med studielægemidlet.

Der var en signifikant behandlingsfordel med enoxaparinnatrium i forhold til ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar intervention i løbet af 30 dage efter randomisering (relativ risikoreduktion på 23 %), eller som blev behandlet medicinsk (relativ risikoreduktion på 15 %, $p = 0,27$ for interaktion).

Hyppigheden af det sammensatte endepunkt bestående af død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniel blødning over 30 dage (måling af klinisk nettofordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparin-natriumgruppen (10,1 %) end i heparin-gruppen (12,2 %), svarende til en relativ risikoreduktion på 17 % til fordel for enoxaparin-natrium.

Forekomsten af alvorlig blødning efter 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparin-natriumgruppen (2,1 %) i forhold til heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparin-natriumgruppen (0,5 %) end i heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniel blødning var ensartet i begge grupper (0,8 % med enoxaparin-natrium versus 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparin-natrium på det primære endepunkt, som blev observeret i de første 30 dage, blev opretholdt i en opfølgingsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen er det tilsyneladende sikkert og effektivt at anvende enoxaparin-natrium 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos cirrosepatienter (Child Pugh-klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da sådanne patienter har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og da der ikke er gennemført formelle studier til fastlæggelse af doser hos cirrosepatienter (Child Pugh-klasse A, B eller C).

Hepaxane er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på www.laegemiddelstyrelsen.dk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparin-natriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt med hensyn til tidsforløbet for anti-Xa-aktivitet i plasma og anti-IIa-aktivitet i de anbefalede dosisområder efter enkelt og gentagen s.c. administration og efter enkelt i.v. administration. Den kvantitative bestemmelse af farmakokinetisk anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet blev gennemført ved brug af validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Baseret på anti-Xa-aktivitet er den absolutte biotilgængelighed af enoxaparin-natrium efter subkutan injektion tæt på 100 %.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og dosisregimer.

Det gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitetsniveau i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion og når cirka 0,2; 0,4; 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml efter en enkelt s.c. administration af doser på hhv. 2.000 IE, 4.000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En i.v. bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time gav et indledende maksimalt anti-Xa-aktivitetsniveau på 1,16 IE/ml ($n=16$) og en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af niveauerne ved steady-state. Steady state opnås på behandlingens anden dag.

Efter gentagen s.c. administration af regimer på 4.000 IE (40 mg) én gang daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos raske frivillige nås steady state på dag 2 med en

gennemsnitlig eksponeringsratio, der er cirka 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen s.c. administration af regimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange daglig nås steady state på dag 3 til 4 med en gennemsnitlige eksponering, der er cirka 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-aktivitetsniveau på hhv. cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvoluminer og dosiskoncentrationer i området 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske frivillige.

Enoxaparinnatriums farmakokinetik synes at være lineær i det anbefalede dosisområde. Den intra- og interindividuelle variabilitet er lav. Der er ingen akkumulation efter gentagen subkutan administration.

Anti-IIa-aktiviteten i plasma efter s.c. administration er cirka ti gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Det gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitetsniveau ses cirka 3 til 4 timer efter s.c. injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af hhv. 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Fordeling

Fordelingsvoluminet af enoxaparinnatriums anti-Xa-aktivitet er cirka 4,3 liter og tæt på blodvoluminet.

Biotransformation

Enoxaparinnatrium metaboliseres primært i leveren via desulfatering og/eller depolymerisering til metabolitter med lavere molekyelvægt og meget reduceret biologisk potens.

Elimination

Enoxaparinnatrium er et stof med lav clearance med en gennemsnitlig plasmaclearance af anti-Xa på 0,74 l/time efter en i.v. infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer.

Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på cirka 5 timer efter en enkelt s.c. dosis til cirka 7 timer efter gentagne doser.

Den renale clearance af aktive fragmenter udgør cirka 10 % af den administrerede dosis, og den totale renale udskillelse af aktive og ikke-aktive fragmenter udgør 40 % af dosen.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne af en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparinnatriums kinetikprofil ikke anderledes hos ældre med normal nyrefunktion end hos yngre patienter. Da nyrefunktionen imidlertid aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparinnatrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) én gang daglig, blev en reduktion i den maksimale anti-Xa-aktivitet forbundet med en stigning i sværhedsgraden af nedsat leverfunktion (vurderet ud fra Child Pugh-kategorier). Dette fald blev primært tilskrevet et fald i ATIII-niveauet som følge af reduceret syntese af ATIII hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasmaclearance af anti-Xa og kreatininclearance ved steady state, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinnatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved steady state er marginalt forøget ved mild (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nyreinsufficiens efter gentagne s.c. doser på 4.000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) er AUC ved steady state signifikant forøget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne s.c. doser på 4.000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinnatriums farmakokinetik var tilsyneladende den samme som i kontrolpopulationen efter en enkelt i.v. dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25; 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange højere end i kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne s.c. doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gennemsnitligt AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt højere ved steady state hos adipøse raske frivillige (BMI 30-48 kg/m²) end hos normalvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale anti-Xa-aktivitetsniveau ikke er øget. Der er en lavere vægtjusteret clearance hos adipøse personer ved subkutan dosering.

Ved administration af doser, som ikke var vægtjusteret, var anti-Xa-eksponeringen efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) 52 % højere hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav legemsvægt (< 57 kg) i forhold til normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Der blev ikke set nogen farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinnatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Bortset fra enoxaparinnatriums antikoagulerende virkninger var der ingen evidens for bivirkninger ved 15 mg/kg/dag i subkutane toksicitetsstudier af 13 ugers varighed hos rotter og hunde og ved 10 mg/kg/dag i subkutane og intravenøse toksicitetsstudier af 26 ugers varighed hos rotter og aber.

Enoxaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet i *in vitro*-test, herunder Ames test og fremadmutationstest i muselymfomceller, eller klastogen aktivitet i en *in vitro*-kromosomforandringstest i humane lymfocytter eller *in vivo*-kromosomforandringstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner med s.c. doser af enoxaparinnatrium op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoksicitet. Enoxaparinnatrium i s.c. doser op til 20 mg/kg/dag havde ingen indvirkning på fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Subkutan injektion

Må ikke blandes med andre produkter.

Intravenøs (bolus)injektion (kun ved indikationen akut STEMI)

Enoxaparinatrium kan uden risiko administreres sammen med en almindelig fysiologisk saltvandopløsning (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske (se pkt. 4.2).

6.3 Opbevaringstid

36 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

Dette lægemiddel er udelukkende beregnet til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel skal kasseres.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte af type 1-glas à 0,5 ml eller 1 ml med påsat kanyler og kanylehylster (syntetisk polyisoprengummi) lukket med stempelprop (chlorobutylgummi) og stempelstav. Sprøjten er udstyret med en kanyleafskærmningssystem.

2.000 IE (20 mg)/0,2 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter.

4.000 IE (40 mg)/0,4 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter.

6.000 IE (60 mg)/0,6 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter med målestreger.

8.000 IE (80 mg)/0,8 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter med målestreger.

10.000 IE (100 mg)/1 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter med målestreger.

12.000 IE (120 mg)/0,8 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter med målestreger.

15.000 IE (150 mg)/1 ml

Pakningsstørrelser: 2, 6 og 10 fyldte injektionssprøjter med målestreger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug (se pkt. 4.2).

Til intravenøs injektion kan lægemidlet fortyndes i fysiologisk saltvand (0,9 %) eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

Opløsningen skal efterses visuelt inden brug. Opløsningen må ikke anvendes, hvis der bemærkes ændringer i opløsningens udseende.

Den fyldte injektionssprøjte med Hepaxane er kun beregnet til enkeltdosisbrug; eventuel ubrugt lægemiddel skal bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BRUGSANVISNING: FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

Sådan giver du dig selv en injektion af Hepaxane

Hvis du selv kan tage Hepaxane, vil lægen eller sygeplejersken vise dig, hvordan du skal gøre. Du må ikke indsprøjte lægemidlet selv, hvis du ikke er blevet oplært i det. Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du er usikker på, hvordan du skal gøre.

Inden du giver dig selv en injektion af Hepaxane

- Kontrollér lægemidlets udløbsdato. Brug ikke lægemidlet, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Kontrollér, at kanylen er intakt, og lægemidlet i sprøjten er en klar opløsning. Hvis ikke, skal du bruge en anden sprøjte.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker ændringer i opløsningens udseende.
- Du skal vide hvor meget medicin, du skal indsprøjte.
- Kontrollér, om din sidste injektion har forårsaget rødme, ændringer i hudfarven, hævelse, siveblødning eller ømhed på din mave. I så fald skal du kontakte lægen eller sygeplejersken.
- Beslut, hvor du vil indsprøjte medicinen. Du skal skifte injektionssted hver gang, idet du veksler mellem højre og venstre side af maven. Hepaxane skal indsprøjtes lige under huden på maven, men ikke for tæt på navlen eller eventuelt arvæv (afstanden skal være mindst 5 cm).

Den fyldte injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug. Sprøjten er udstyret med et system, der afskærmer kanylen efter injektionen.

Vejledning i selv-injektion af Hepaxane

Du bør ligge ned. Hepaxane skal tages som en dyb subkutan injektion (under huden).

Injektionerne skal indgives skiftevis i venstre og højre anterolaterale og venstre og højre posterolaterale bugvæg. Hele kanylens længde skal indføres i hudfolden mellem tomme- og pegefinger; hold fast i hudfolden under hele injektionen. Gnid ikke på injektionsstedet efter injektionen for at minimere blå mærker.

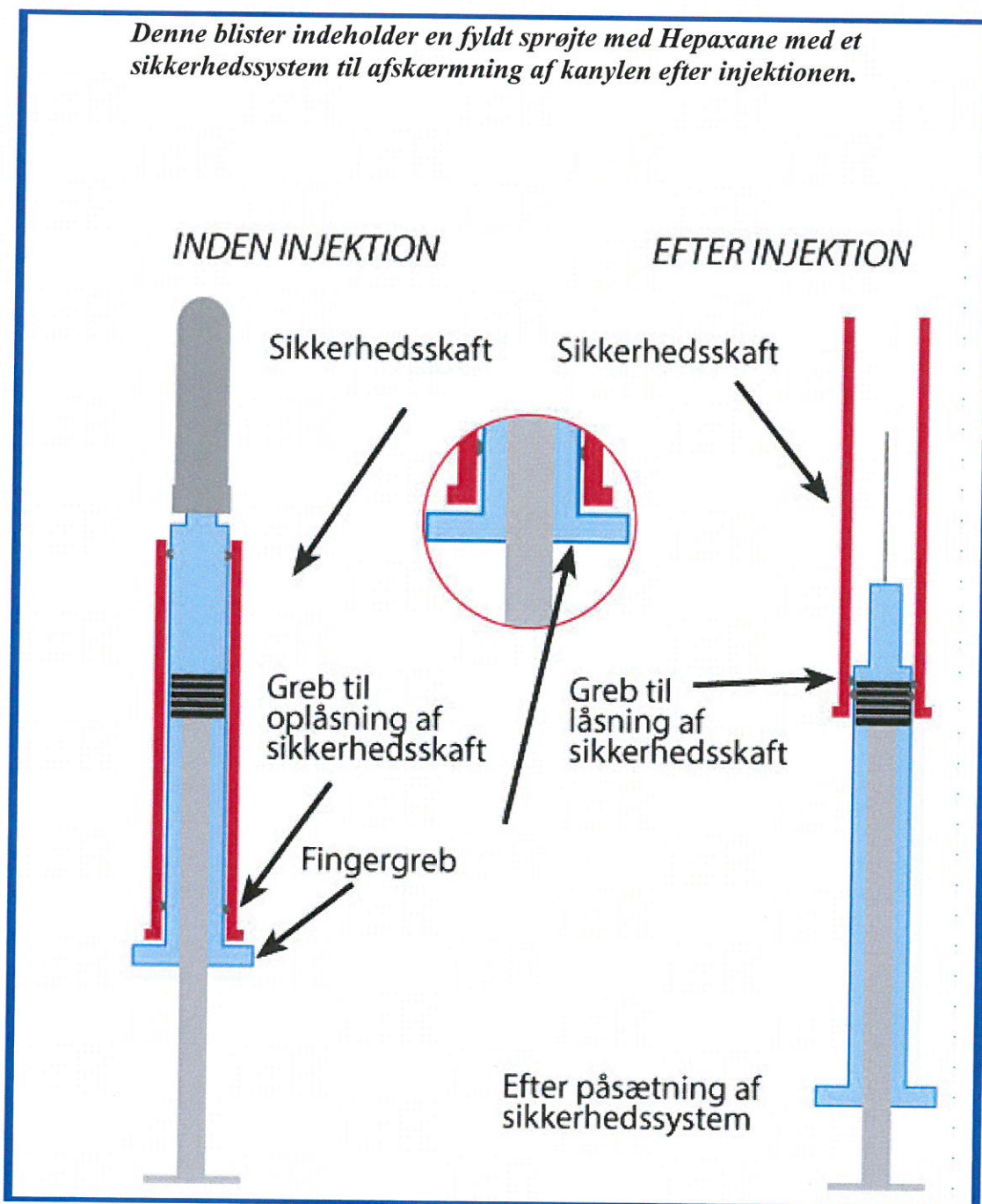
Den fyldte injektionssprøjte og den fyldte injektionssprøjte med målestreger er kun beregnet til engangsbrug. Sprøjten er udstyret med et system, der afskærmer kanylen efter injektionen.

Sikkerhedsskiftet har et greb til oplåsning og låsning af systemet.

Tag den fyldte injektionssprøjte ud af blisterpakningen ved at trække ved pilen i den viste retning. Tag ikke sprøjten ud ved at trække i stemplet, da det kan ødelægge sprøjten.

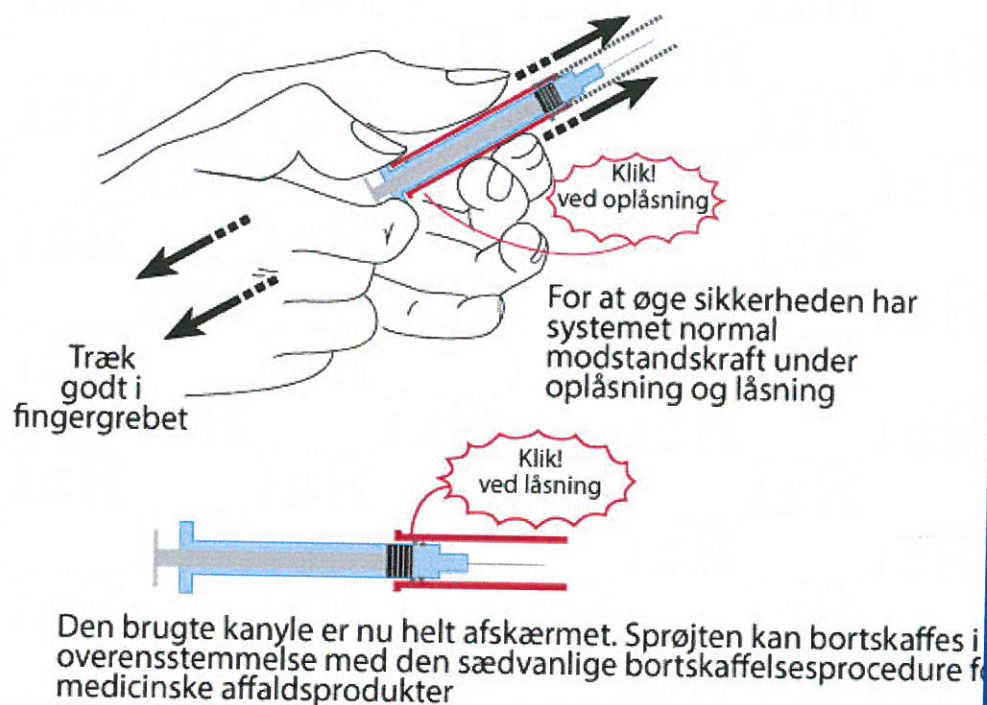
BRUGSANVISNING: SIKKERHEDSANORDNING

Denne blister indeholder en fyldt sprøjte med Hepaxane med et sikkerhedssystem til afskærmning af kanylen efter injektionen.



Sådan sætter du sikkerhedssystemet på sprøjten med Hepaxane efter injektionen

Hold godt fast om sprøjtes rør med den ene hånd. Hold fast i sprøjtes base ("vingerne") med den anden hånd, og træk, indtil du hører et klik. Nu er den brugte kanyle helt afskærmet.



7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chemi S.p.A
Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo, Milano
Italien

Repræsentant

CampusPharma AB
Karl Gustavsgatan 1A
411 25 Göteborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

2.000 IE (20 mg)/0,2 ml:	60137
4.000 IE (40 mg)/0,4 ml:	60138
6.000 IE (60 mg)/0,6 ml:	60139
8.000 IE (80 mg)/0,8 ml:	60140
10.000 IE (100 mg)/1 ml:	55718
12.000 IE (120 mg)/0,8 ml:	60141
15.000 IE (150 mg)/1 ml:	55719

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

1. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
19. november 2018