

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos:

Ghemaxan 4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml injektioneste, liuos, esitältetyt ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Esitältetyt ruiskut:

4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml

Yksi esitältetyt ruisku sisältää enoksapariininatriumia 4 000 IU anti-Xa aktiviteettia (joka vastaa 40 mg:aa) 0,4 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ghemaxan on tarkoitettu aikuisille:

- laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
- laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan liikuntarajoitteisille sisätautipotilaille, joilla on akuutti sairaus (kuten akuutti sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vaikea infektio tai reumatauti) ja suurentunut laskimotromboembolian riski.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
- tromboosien ehkäisyyn elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
- akuutin sepelvaltimo-oireyhymän yhteydessä:
 - epästabiliin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisylihapon kanssa.
 - akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI), mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri

- Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskikategoriatuomiallia.
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyy kohtalainen riski. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
 - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
 - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilaille

Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määräätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Enoksapariininatrium voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille, potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määräätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Enoksapariinin vaihtaminen oraaliseen antikoagulanttiin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.

Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).

Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuuron käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuuron käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysisissä, mutta jos esimerkiksi normaalialia pidemmässä hemodialyysisissä muodostuu fibrinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäännos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: Epästabiliin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiliilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.

Asetylylisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta latausannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetylylisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumin annos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksesta ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)).

Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estäävä hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetylylisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tulee ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.

- Annostus vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
- Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäännoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksesta 30 IU/kg (0,3 mg/kg)

Pediatriiset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).

Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaalle iäkkäille potilaille ei saa käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta:
Enoksapariinia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus

(kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 × 3 000 IU (30 mg) laskimobolukseja ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

- Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta:

Vaikka annoksen muuttamista ei suositella potilailta, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Ghemaxania ei saa antaa lihakseen.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksella, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektilo ihan alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Esitytetti ruisku on välittömästi käytövalmis.

- Pistostekniikka ihan alle:
Injektilo annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihanalaisena injektiona.

Kun käytät esitytettyjä ruiskuja, älä poista ruiskusta ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkkeen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraaliseksi vasemman ja oikean puolen välillä. Neula työnnetään koko pituudeltaan kohtisuorassa ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomaa: Niissä esityätetyissä ruiskuissa, joissa on neulasuoja, turvamekanismi aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkkeen mukana tulevan pakkausselosten ohjeita.

- Laskimo (bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa):

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksena, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihmälle. Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esityytettyä ruiskua.

Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkkeisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkkeiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittäväällä määräällä keittosuola- tai dekstroosiliuosta ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkkeestä. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa.

- 3 000 IU (30 mg) aloitusbolus

Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esityytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

- Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihmälle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolajennusta.

Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihmälle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolajennusta.

Pistettävän pienien, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääke laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).

Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käytämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esityytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko fysiologista suolaliuosta (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttista vesiliuosta) seuraavasti:

Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esityytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määärä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määärä voidaan laskea käytämällä seuraavaa kaavaa [laimennettu liuoksen määärä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määärä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml.

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Pistettävä määärä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
[kg]	IU	[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

- Valtimolinjan injektio:

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariinista oraaliin antikoagulantteihin ja päinvastoin

- Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonistteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiinin antagonistin vaikutuksen arvioimiseksi. Koska K-vitamiinin antagonistti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariinihoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, että INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeutisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäässä K-vitamiinin antagonistista enoksapariiniihin K-vitamiinin antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.
- Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraaliin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininannos normaalisti annetaan ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti.

Suoraan oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otetaan.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali- tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisena hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- Profylaksiaan käytetyt annokset

Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko. Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin aikaväli ennen katetrin poistamista. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin. Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

- *Hoitoon käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3). Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin aikaväli ennen katetrin poistamista. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin. Potilaalla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.

Niin ikään on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyötyriskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheinen, jos:

- potilas on yliherkkä enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen aivoverenvuodosta johtuva halvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

• *Yleistä*

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-II -aktiivisuuden, yksikköjen, annostuksen ja kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiudaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisten käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

- *Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)*

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edeltävän päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks.

kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.

Enoksapariininatriumia täytyy käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käytämistä koskevan päätkösen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarvointiin eikä tällaista päättöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

- *Verihuutalemääärän seuranta*

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihuutalemäärä on alle 80 E9/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta. Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.

Siksi suositellaan verihuutalemääärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.

Verihuutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovauro pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin. Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja potilas siirtää muuhun, ei-hepariinipohjaiseen antikoagulanttihoitoon, jos verihuutalemääärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

Kuten muillakin antikoagulantteilla, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmän leikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

- *Laboratoriokokeet*

Laskimotromboembolian ehkäisemiseksi käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.

Suurempia annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloini lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

- *Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto*

Spinaali/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeutisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).

Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksialinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurennee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkkeiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievyksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käytöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienien antikoagulaatiovaikutukseen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää erityistä harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alarajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on vältämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

- *Ihonekroosi /ihovaskuliitti*

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipyvästä keskeytettävä, jos niitä ilmenee

- *Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet*

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annostelussa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvaleja. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Vaippakatetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Vaippakatetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihmisen alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua vaippakatetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

- *Akuutti infekcioendokardiitti*

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infekcioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman vältämättömäksi.

- *Mekaaniset sydämen tekoläpät*

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän trombooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arvointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

- *Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä*

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läpän trombooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

- *Iäkkääät potilaat*

Lisääntynyt verenvuotaipumusta ei havaittu iäkkäällä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäällä potilailla (erityisesti yli 80-vuotiailla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa klinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

- *Munuaisten vajaatoiminta*

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskia. Näiden potilaiden huolellista klinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittamalla voi olla aiheellista harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyyssin aikana.

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten sovittamista, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).

Annoksen sovittamista ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

- *Maksan vajaatoiminta*

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittamisen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

- *Pienipainoiset potilaat*

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskia. Siksi näiden potilaiden huolellista klinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

- *Ylipainoiset potilaat*

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurenut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m²) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Nämä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

- *Hyperkalemia*

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen munuaisten vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurenut.

- *Jäljitettävyys*

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariininien jäljitettävyyden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmisten kauppanimen ja eränumerон.

- *Natriumpitoisuus*

Tämä valmiste sisältää natriumia vähemmän kuin 1 mmol annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

- *Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynytä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisten määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktoiden varalta.

Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- *Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)*

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta klinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Näitä lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplasti, reteplasti, streptokinasi, tenekteplasti, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen:

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet, kuten:*

- trombosyyttiaggregaation estääjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- Dekstraani 40
- Systeemiset glukokortikoidit

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee ihmisen istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä. Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.

Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekolahdetti (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erityykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.

Suun kautta otetun enoksapariininatriumin imeytyminen on epätodennäköistä. Ghemaxania voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Hattavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvetö

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia klinisissä tutkimuksissa, joissa sitä verrattiin vertailuvalmisteeseen. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla on suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteinus. Potilaista 559 sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli klinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä, tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikeaa liikuntarajoitteinus. Hoidettaessa syvä laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Klinisissä tutkimuksissa epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja klinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Klinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja hattavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen hattavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettuakuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen yhteenvetö hattavaikutuksista

Muita klinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja hattavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Esiintymistihetyt on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Hattavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä hattavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

- Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
- Harvinainen: eosinofilia*
- Harvinainen: immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä

- Yleinen: allerginen reaktio
- Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, shokki mukaan lukien*

Hermosto

- Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto

- Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksinaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoisista tai pysyvästä halvaantumisista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi

- Hyvin yleinen: maksaentsyyminen määrään lisääntymisen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen yläraajaan nähden)
- Melko harvinainen: maksasoluvaario*
- Harvinainen: kolestaattinen maksavaario*

Iho ja iholalainen kudos

- Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
- Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
- Harvinainen: alopecia*
- Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltää tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat paukamat). Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
- Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Harvinainen: osteoporoosi* pitkääikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
- Melko harvinainen: paikallinen ärsytyks, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset

- Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot

Näihin sisältyvät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman, tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku $\geq 2 \text{ g/dl}$ tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitonealinen tai kallonsisäinen verenvuoto arvioitiin aina merkittäväksi.

Kuten muillakin antikoagulantteilla, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjes telmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi ja mahdollisesti keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q- aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Verenvuoto ^a <i>Harvinainen:</i> Retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto ^a	<i>Hyvin yleinen:</i> Verenvuoto ^a <i>Melko harvinainen:</i> Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen^b:</i> verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto ^a <i>Harvinainen:</i> Retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto ^a <i>Melko harvinainen:</i> Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

^a: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

^b: esiintymistihesys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi

Elinjärjes telmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksi a sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi ja mahdollisesti keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q- aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla onakuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi* <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi* <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Tuntematon:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Yleinen:</i> Trombosytoosi* <i>Trombosytopenia</i> <i>Hyvin harvinainen:</i> Immunoallerginen trombosytopenia

*: verihiuutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus -ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imetyymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoaguloivat vaikutukset voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiinin annos riippuu injisoidusta enoksapariininatriumin annoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi enoksapariininatriumin 100 IU:n (1 mg:n) annoksen aiheuttaman antikoagulanttiavikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu edeltävien 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 1 mg enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoaa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen arvioidaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuojen valmisteyteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä, ATC-koodi: B01AB05

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja johon on liitetty tavallisen hepariinin antitromboottisia ja antikoagulanttiaktiivisuksia. Lääkeaine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg) ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla sekä ei-kliinissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisen muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuunten endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähdien huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

- Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen: Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdysä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimoperäistä tromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai placeboa (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna placeboa saaneiden ryhmään; yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
- Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
- Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008
#p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboemboliasairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai placeboa (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalien syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

- Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai placeboa vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin moleminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana, tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaita seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen

laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolme kuukautta [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden aikuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihmän alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumista lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli aikuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltyinä alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV); aikuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, aikuutti infektio tai aikuutti reumasairaus, johon liittyi ainakin yksi syvän laskimotromboosin riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta). Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta hoidettiin. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihmän alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihmän alle n (%)	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihmän alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden aikuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin oleva alkuperältään tromboembolisia			
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariinia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariinia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu aikuutti alaraajan syvää laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihmän alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihmän alle tai (iii) hepariinia laskimobolusena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos sovitettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinhoidon aloittamisen jälkeen ja jota

jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR:n tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariininatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboembolian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa ihon alle n (%)	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat			
*95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat:			
- enoksapariini kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5)			
- enoksapariini 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariinia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariinia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboembolia ja muita tromboottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitonä 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitonä enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitonä enintään 6 kuukauden ajan.

Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevä eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin

kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	Enoksapariini n=3526	Muu pienimolekyyline n hepariini n=925	Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmissa

Mittari N (%) (95 %:n luottamus -väli)	Enoksa- pariini, kaikki hoito- ohjelmat	Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat					EU-alueella hyväksytyt pienimole- kyyiset hepariinit	
		Enoksa- pariini kerran vuoro- kaudess a	Enoksa- pariini kaksi kertaa vuoro- kaudessa	Enoksa- pariini kaksi kertaa – kerran vuoro- kaudessa	Enoksa- pariini kerran – kaksi kertaa vuoro- kaudessa	Enoksa- pariini, useampia kuin yksi hoito- ohjelman vaihto		
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428	
Laskimo- trombo- embolian uusiutuminen	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 %)	
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	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 %)	
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	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 %)	
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	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 %)	

Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jollaoli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	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 %)
* Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktinakuuttiivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylialisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella sovitettuna annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:een (suhteellisen riskin vähennemä 16,2 %) päivänä 14. Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienennemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähennemä 15 %).

Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuotoihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksesta, joka annettiin laskimoboluksesta, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksilla, jotka sovitettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylialisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaan sairastavilla ja vähintään 75 vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vahdettu käytäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäännoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksesta 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähennemä oli 17 % ($p < 0,001$).

Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähennemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan ($p < 0,001$).

Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeissä alaryhmässä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytiin tyypin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan.

Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähennemä 23 %) että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähennemä 15 %, p = 0,27 yhteisvaikutusten suhteen).

Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin tai kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttuja (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän (p < 0,0001) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähennemää enoksapariininatriumhoidon edaksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi (p <0,0001) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniryhmässä mahasuolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, mikä havaittiin ensimmäisten 30 päivän aikana, säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

Ghemaxan on biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Fimean verkkosivustolla (www.Fimea.fi).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti muutoksina plasman anti-Xa-aktiivisuudessa ja anti-IIa-aktiivisuudessa ajan suhteen suositelluilla annostuksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihan alle annon jälkeen sekä laskimonsäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erlaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.

Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihan alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihan alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 % vakaan tilan pitoisuksista. Vakaan tilaan saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveillä vapaaehtoisilla oli toteutettu hoito, joka sisälsi toistetun ihan alle annetun annoksen 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaan tilaan saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun ihan alle annettiin toistettu annos 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaan tilaan saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-

annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen vahvuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.

Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistetun ihan alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Plasman anti-IIa-aktiivisuus ihan alle annon jälkeen oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-huippuaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihan alle annetusta injektiosta ja se oli 0,13 IU/ml toistetun kaksois kertaa vuorokaudessa annetun 100 IU/kg:n (1 mg/kg) annoksen jälkeen ja 0,19 IU/ml kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja on lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen voimakkuus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on lääke, jonka puhdistuma on pieni; plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.

Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihan alle annetun kertaa-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annostuksen jälkeen.

Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkääät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profili ei poikkea iäkkäällä tutkittavilla nuorempia verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäällä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennytä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdynä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child-Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johti pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienentymisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähentymiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihan alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin

65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi

Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutta samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä; AUC-arvo oli kuitenkin kaksinkertainen kontrollihenkilöihin verrattuna.

Potilaan paino

Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m²) verrattuna ei-ylipainoisien verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteenvaihtelut puhdistumaan on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteenvaihtelut korjaamatonta annostusta, havaittiin, että ihon alle annetun 4000 IU (40 mg) annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutusten lisäksi ei havaittu näyttöä haittavaikutuksista rotilla ja koirilla annoksilla 15 mg/kg/vrk (ihon alle) tehdynä 13 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa, eikä rotilla ja apinoilla 10 mg/kg/vrk (ihon alle ja laskimoon) tehdynä 26 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro*-tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen mutaatiotesti, eikä *klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuystimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*. Raskaana oleville rotille ja kaneille tehdynä 13 viikon mittaisissa ihon alle annettavan enoksapariiniannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonlaininen injektio

Ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutissa STEMI käyttöaiheessa)

Enoksapariininatrium voidaan antaa fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai glukoosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäändyt sisältö.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Infusioneste, liuos, 0,5 ml:n tai 1 ml:n esityytetyssä tyypin I lasista valmistetussa ruiskussa, jossa on neula valmiiksi kiinnitettyä ja neulan suojakorkki (synteettistä polyisopreenikumia) ja jossa on elastomeerinen männän pysäytin (klooributylikumia) ja männän varsi. Infusionestettä, liuosta, on saatavana kahdenlaisina pakkauksina:

1. Ruiskut, joissa on neulasuoja

Ghemaxan 4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml infusionseste, liuos, esityytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 esityytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 12 (2 x 6), 20 (2 x 10), 24 (4 x 6), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10) ja 90 (9 x 10) esityytettyä ruiskua.

2. Ruiskut ilman neulasuojaaa

Ghemaxan 4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml infusionseste, liuos, esityytetty ruisku:

Pakkaukset: 2 ja 10 esityytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) esityytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esityytetty ruisku on valmis käytettäväksi välittömästi (ks. kohta 4.2).

Laskimoon annettavaa injektiota varten valmiste voidaan laimentaa fysiologiseen keittosuolaliuokseen (0,9 %) tai glukoosin 5-prosenttiseen vesiliuokseen. Liuos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Sitä ei saa käyttää, jos liuoksessa näyttää olevan muutoksia.

Ghemaxan-esityytetyt ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön; hävitä käyttämättä jäändyt valmiste. Saatavana on kahdenlaisia esityytettyjä ruiskuja: sellaisia, joissa on neulasuoja, sekä sellaisia, joissa neulasuoja ei ole. Käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Kuinka annat itsellesi Ghemaxan-pistoksen

Jos voit antaa itsellesi Ghemaxan-pistoksen, lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, kuinka se tehdään. Älä yrityä antaa pistosta, jos sinulle ei ole opettettu kuinka se tehdään. Jos et ole varma mitä tehdä, kysy heti lääkäriltä tai hoitajalta.

Ennen kuin annat itsellesi Ghemaxan-pistoksen

- Tarkista lääkkeen viimeinen käyttöpäivä. Älä käytä sitä, jos päivämäärä on ohitettu.
- Tarkista että ruisku on ehjä ja sen sisältämä lääke on kirkas liuos. Jos näin ei ole, ota toinen ruisku.
- Älä käytä lääkettä, jos huomaat sen ulkonäössä jonkin muutoksen.
- Varmista että tiedät kuinka paljon lääkettä sinun pitää pistää.
- Tarkista vatsan seutu nähdäksesi, onko edellinen pistos aiheuttanut punoitusta, muutoksia ihmävöissä, turvotusta, nesteen tiukumista tai onko pistoskohta edelleen kipeä. Jos näin on, kysy lääkäriltä tai hoitajalta.

- Päättää, mihin kohtaan aiot pistää lääkkeen. Vaihda pistospaikkaa joka kerta vatsan oikean ja vaseman puolen välillä. Ghemaxan täytyy pistää juuri vatsan ihmisen alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mitään arpikudosta (vähintään 5 cm päähän näistä).

Esitättetty ruisku on tarkoitettu vain yhden henkilön kertakäyttöön. Saatavana on kahdenlaisia ruiskuja:

- esitäytetty ruisku, jossa on neulasuoja
- esitäytetty ruisku ilman neulasuojaa.

Ohjeet kuinka annat itsellesi Ghemaxan-pistoksen

Sinun pitäisi olla makuuasennossa ja pistää Ghemaxan syväälle ihmisen alle. Pistospaikkaa pitää vaihdella vatsan vaseman ja oikean puolen välillä. Neula pitää pistää koko pituudeltaan ihopoimuun, jota puristetaan peukalon ja etusormen välissä; ihopoimua pitää puristaa koko injektion ajan. Jotta mustelman muodostuminen olisi mahdollisimman vähäistä, älä hiera pistospaikkaa pistoksen antamisen jälkeen.

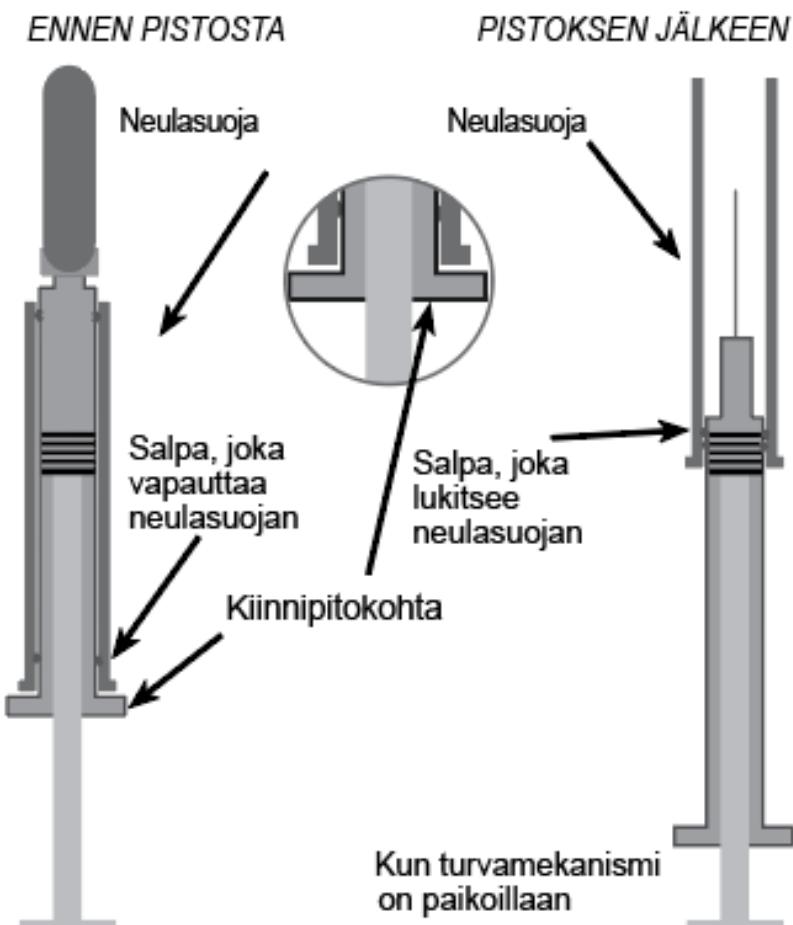
Ghemaxan-esitäytetyt ruiskut ja mitta-asteikolla varustetut esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu yhden henkilön kertakäyttöön. Ruiskuissa voi olla neulasuoja. Tällaisten ruiskujen käyttöohjeet on jäljempänä.

Neulasuojassa on salpa, joka avaa ja lukitsee sen.

Ota esitäytetty ruisku kuplapakkauksesta avaamalla pakkaus ohjeen mukaan nuolen kohdalta. Älä otta ruiskua esiin vetämällä mänästä, sillä se voi vahingoittaa ruiskua.

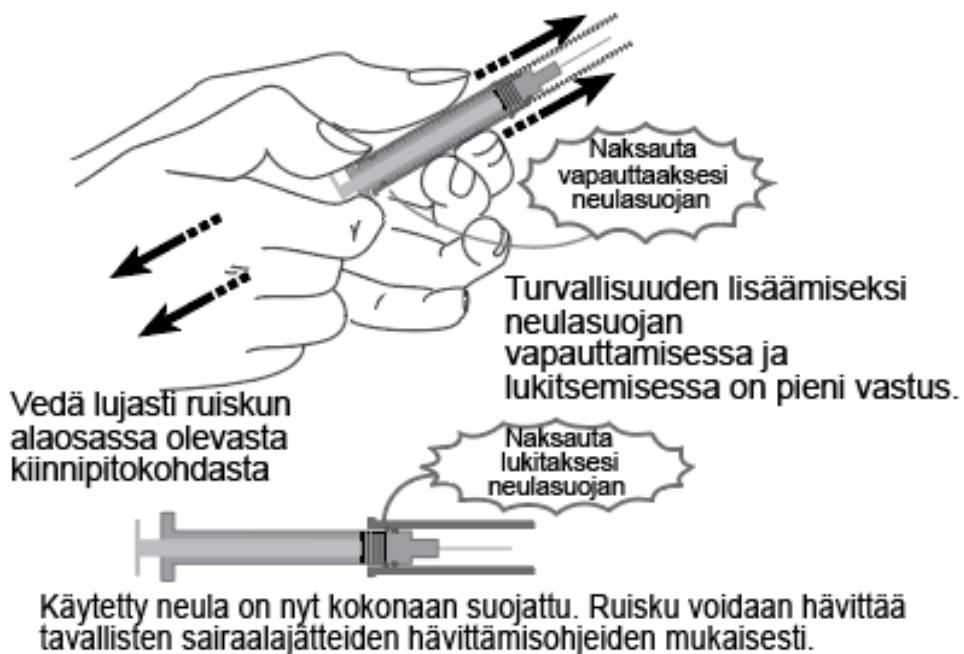
KÄYTTÖOHJEET: TURVAMEKANISMIT

Tässä kuplapakkauksessa on esitetytty Ghemaxan-ruisku. Ruiskussa on neulasuoja.



Ghemaxan-turvamekanismin asettaminen paikoilleen pistoksen jälkeen

Pidä ruiskua tukevasti yhdessä käessä. Ota toisella kädellä kiinni ruiskun alaosassa olevista "siivistä" ja vedä, kunnes kuulet naksahduksen. Nyt käytetty neula on kokonaan suojattu.



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

35554 (4000 IU (40 mg) / 0,4 ml)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.07.2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.03.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.05.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

10 000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

Ghemaxan 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 000 IE/ml (100 mg/ml) injektionsvätska, lösning

Förfyllda sprutor:

4000 IE (40 mg)0,4 ml

En förfylld spruta innehåller 4000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 40 mg) enoxaparinatrium i 0,4 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslembhinna.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ghemaxan är avsett för vuxna patienter för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliseraade pga akut sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Förlängd behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och profylax mot recidiverande DVT och LE hos patienter med aktiv cancer.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlssjukdom:
 - Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) i kombination med oralt acetylsalicylsyra.
 - Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism

Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling (2 timmar före kirurgi) med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.
Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå i minst 7 till 10 dagar oberoende av hur patienten återhämtar sig (t.ex. mobiliseras). Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.
- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas tidigast 12 timmar efter operation.
 - o För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - o För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolyprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliseraade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinatrium är 4000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6-14 dagar oberoende av hur patienten mobiliseras. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinatrium kan ges subkutant en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1.5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symptomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Inför förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli samt profylax mot recidiv hos patienter med aktiv cancer ska läkaren noga utvärdera den individuella tromboembolism- och blödningsrisken hos patienten.

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) med subkutan injektion två gånger dagligen i 5 till 10 dagar, följt av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen i upp till 6 månader. Nyttan av fortsatt terapi med antikoagulantia bör utvärderas efter 6 månaders behandling.

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium.

Hos dialyspenderanter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel

kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinatnatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinatnatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

Akut kranskärlssjukdom: Behandling av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt och akut STEMI

- För behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatnatrium subkutan var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är minst 2-8 dagar.
Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till acetylsalicylsyra-naiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.
- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3000 IE (30 mg) enoxaparinatnatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan var 12:e timme (maximalt 10 000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombolytisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingslängd är 8 dagar eller tills patienten skrivas ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombolytika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinatnatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
 - För dosering hos patienter ≥ 75 år, se avsnitt "Äldre".
 - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinatnatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enoxaparinatnatrium för barn har inte fastställts.

Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4).

Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter ≥ 75 år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutan var 12:e timme (maximalt 7500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan för återstående doser).

För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iakttas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinatnatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatinin clearance <15 ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

<u>Indikation</u>	<u>Doseringssanvisning</u>
Profylaktiskt av djup ventrombos	2000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)	Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion

Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

Administreringssätt

Ghemaxan ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinnatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer, behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följd av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i extra-korporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets.

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinnatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vänligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Hela nälens längd ska föras in vertikalt i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingret. Släpp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Notera att de förfyllda sprutorna är försedda med nålskydd: Nålskyddet aktiveras vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådas att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning STEMI):

För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Vid i.v. injektion kan antingen flerdos-injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan användas.

Enoxaparinatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd natriumkloridlösning eller glukosmonohydratlösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk natriumkloridlösning 9 mg/ml eller 50 mg/ml glukosmonohydrat i vatten.

o Inledande bolusdos 3000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

o Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning

För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk natriumkloridlösning 9 mg/ml eller 50 mg/ml glukosmonohydrat i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel (Volym utspädd lösning (ml) = Patientvikt (kg) x 0,1) eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg/ml):

Vikt [kg]	Erfordrad dos 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IE (3 mg/ml)
[kg]	IE	[ml]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5

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 i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinatrium och orala antikoagulantia

- Växla mellan enoxaparinatrium och vitamin K-antagonister

Klinisk övervakning och laboratorietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt, bör enoxaparinatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- Växla mellan enoxaparinatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)

För patienter som redan står på enoxaparinatrium, sätt ut enoxaparinatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK dos skulle tas.

Administrering vid spinal- eller epidural anestesi eller vid lumbalpunktion

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematomb (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande födröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion/kateterisering eller avlägsnande ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2000 IE (20 mg) enoxaparinatium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- *Vid doser som används för behandling*

Mellan den sista injektionen av enoxaparinatium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör ett motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinatiumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematom kommer att kunna undvikas.

Överväg likaledes inte att använda enoxaparinatium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralkontinuitet eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta-bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinatium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinatium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpmenne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvavo av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktiv kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive nyligen blödande stroke, mag-tarmsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, ryggrad eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvarie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrale vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinatium används för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

• Allmänt

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex. antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

• *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (>100 dagar)*

Användning av enoxaparinatium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3). Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år. Enoxaparinatium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinatium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparin behandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium- eller lepirudin).

• *Kontroll av trombocyter*

Hos cancerpatienter med ett trombocytvärde under 80 E9/l, bör antikoagulantia endast ges efter noga övervägande i varje enskilt fall, och noggrann övervakning rekommenderas.

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparininnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparininnatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen.

Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården.

I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocytantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparininnatriumbehandling omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantiabehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling inledas.

Enoxaparininnatrium, liksom all annan antikoagulantiabehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:

- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- tidigare, nyligen diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparininnatrium. Inte heller trombocytaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

Vid höga doser kan ökning av APTT (aktivierad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparininnatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparininnatriumaktivitet.

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparininnatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematom har rapporterats vid användning av enoxaparininnatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkateteren kvarligger postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med en tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller rygggradsmmissbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparininnatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparininnatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparininnatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion bör patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symptom på försämrat neurologiskt status såsom ryggvärk, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), tarm och/eller blåsdysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symptom. Vid tecken eller symptom på spinalt hematom ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kårlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-Q-vågs-myokardinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinatriumdoserna. Det är viktigt att homeostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningsanordning används kan skidan tas bort omedelbart. Skidan bör tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinatriuminjektionen. Om enoxaparinatriumbehandling ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av skidan. Injektionsstället bör väljas med hänsyn till tecken på blödning eller hematom.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nyttariskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotes*

Användning av enoxaparinatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotes har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotes när dessa fått enoxaparinatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka trombos ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotes*

Användning av enoxaparinatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotes har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotes där enoxaparinatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporter har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotes när dessa fått enoxaparinatrium som förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotes är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetsmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Enoxaparinatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatinin clearance

<15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2).

Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitlig hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinatrium vid profylaktisk dosering har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symptom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidos och patienter som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5).

Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

- *Spårbarhet*

Lågmolekylära hepariner (LMH) är biologiska läkemedel. För att underlätta spårbarheten rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att jurnalföra läkemedlets namn och batchnummer.

- *Natriuminnehåll*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

- *Akut generaliserad exantematös pustulos*

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats med okänd frekvens i samband med behandling med enoxaparin. Vid förskrivning av läkemedlet ska patienten informeras om tecknen och symptomen och noga övervakas avseende hudreaktioner. Om tecken och symptom på dessa hudreaktioner uppstår, ska behandling med enoxaparin omedelbart avbrytas och en alternativ behandling övervägas (enligt behov).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparinatrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparinatriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller.

Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra och NSAID-preparat (inklusive ketorolak).
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinase, tenekteplas, urokinase) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparinnatrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*

- Trombocytaggregationshämmare, inklusive acetylsalicylsyra, som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopidogrel, tiklopidin och glykoprotein IIb / IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärlssjukdom, på grund av risken för blödningar.
- Dextran 40.
- Systemiska glukokortikoider.

- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparinnatrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På mänskliga finnas inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabariären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande den första trimestern. Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparinnatrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren.

Gravida kvinnor som får enoxaparinnatrium bör övervakas noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparinnatriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är inte känt om oförändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg.

Absorption av enoxaparinnatrium via peroralt intag är osannolikt. Hemaxan kan användas under amning.

Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparinnatriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enoxaparinnatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinnatrium har utvärderats hos mer än 15000 patienter, som fick enoxaparinnatrium i kliniska prövningar, genomförda med en referensprodukt. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinatrum varierade beroende på indikation. Enoxaparinatrumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrum subkutant var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinatrumdosen 3000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Enoxaparins säkerhetsprofil vid förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer liknar säkerhetsprofilen vid behandling av djup ventrombos och lungemboli.

Akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med enoxaparin (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organсистем presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfystemet

- Vanliga: blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: eosinofili
- Sällsynta: fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombocytos. I några fall komplicerades trombocytosen av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet

- Vanliga: allergisk reaktion
- Sällsynta: anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock*

Centrala och perifera nervsystemet

- Vanliga: huvudvärk*

Blodkärl

Sällsynta: spinalt hematom* (eller neuroaxialt hematom). Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

Lever och gallvägar

- Mycket vanliga: förhöjda leverenzymor (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: hepatocellular leverskada*
- Sällsynta: kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: urtikaria, hudklåda, erytem

- Mindre vanliga: bullös dermatit
- Sällsynta: alopeci*
- Sällsynta: kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammerade knutor som inte är enoxaparinfylda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.
- Ingen känd frekvens: Akut generaliserad exantematos pustulos (AGEP)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Sällsynta: osteoporos* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader).

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

- Vanliga: hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, ansamling, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

Undersökningar

- Sällsynta: hyperkalemi* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporteras som mest hos 4,2 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån ≥ 2 g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större. Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparinatriumbehandling i närväro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Organsystem	Profylax hos kirurgipatienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Förlängd behandling av DVT och LE hos patienter med aktiv cancer	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågsmyokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
Blodet och lymfssystemet	Mycket vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Mycket vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning	Vanliga ^b : Blödning	Vanliga: Blödning ^a Sällsynta: Retroperitoneal blödning	Vanliga: Blödning ^a Mindre vanliga: Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning

^a: såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning

^b : frekvens baserad på en retrospektiv registerstudie med 3526 patienter (se avsnitt 5.1)

Trombocytopeni och trombocytos

Organsystem	Profylax hos kirurgi-patienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Förlängd behandling av DVT och LE hos patienter med aktiv cancer	Behandling av patienter med instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	Behandling av patienter med akut STEMI
<i>Blodet och lymfsystem</i>	<i>Mycket vanliga:</i> Trombocytoplas* <i>Vanliga:</i> Trombocytopeni	<i>Mindre vanliga:</i> Trombocytopeni	<i>Mycket vanliga:</i> Trombo-cytos* <i>Vanliga:</i> Trombo-cytope ni	<i>Ingen känd frekvens:</i> Trombocytopeni	<i>Mindre vanliga:</i> Trombocytopeni	<i>Vanliga:</i> Trombocytos*, trombocytopeni <i>Mycket sällsynta:</i> Immuno-allergisk trombocytopeni

*: trombocytökning >400 g/l

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinatrium hos barn är inte fastställd (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Tecken och symptom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan

administrering kan medföra blödningsskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparin natrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparin natrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparin natrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliseras den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparin natrium om enoxaparin natrium administreras under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparin natrium kan administreras om enoxaparin natrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparin natrium. Dock neutraliseras inte enoxaparin natriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, heparingruppen, ATC-kod: B01AB05

Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissocieras. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

In vitro har enoxaparin natrium har hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa-eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos mänskliga.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparin natrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska modeller. Dessa inkluderar hämning av faktor VIIa, induktion av frisättning av endogent TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparin natriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparin natrium används som profylax är inte enoxaparin natriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparin natrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlades 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4000 IE (40 mg) enoxaparin natrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiseras patienterna till en behandling med antingen 4000 IE (40 mg) (n = 90) enoxaparin natrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparin natrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade.

Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo en gång dagligen s.c. n (%)
Alla patienter som behandlats med långtidsprofylax	90 (100)	89 (100)
VTE Totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
Totalt DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proximal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-värde kontra placebo =0,008
#p- värde kontra placebo =0,537

I en andra dubbeldesign studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiseras patienterna till en behandling med antingen enoxaparinatrium 4000 IE (40 mg) (n = 131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n = 131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4%); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4%); p = <0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinatrium och placebogruppen.

- Utökat profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbeldesign multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinatrium 4000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomisade sedan till behandling med antingen enoxaparinatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbeldesignfasen var 12,0% (n = 20) i placebogruppen och 4,8% (n = 8) i enoxaparinatriumgruppen; p = 0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader (13,8% mot 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01). Det fanns inga skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbeldesignstudien eller uppföljningstiden.

Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet

I en dubbeldesign multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinatrium i dosen 2000 IE (20 mg) och 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk, respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktör för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbråck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinatrium gavs i en dos om 4000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinatrium 2000 IE (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen s.c. n (%)	Placebo n (%)
--	---	---	----------------------

Samtliga behandlade akut sjuka patienter	287 (100)	291(100)	288 (100)
VTE Totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
DVT (%) totalt	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proximal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha tromboembolisk grundorsak.
 * p värde kontra placebo =0,0002

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium jämfört med incidensen i placebogruppen. Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6% respektive 1,1% i placebogruppen, 11,7% respektive 0,3% i gruppen som fick 2000 IE (20 mg) enoxaparinatrium och 12,6% respektive 1,7% i gruppen som fick 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiseras 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium en gång dagligen subkutant, eller (ii) 100 IE / kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiseras totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinatrium eller standardheparinterapi administreras under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåtts.

Båda enoxaparinatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och / eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen s.c. n (%)	Heparin aPTT-anpassad intravenös terapi n (%)
Alla behandlade DVT-patienter med eller utan LE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Enbart DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proximal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
LE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = Venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE)
 * 95%-iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE:
 - enoxaparinatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5)
 - enoxaparinatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7% i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium en gång dagligen, 1,3% i gruppen som fick 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium två gånger om dagen och 2,1% i heparingruppen.

Förlängd behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och profylax mot recidiv hos patienter med aktiv cancer

I kliniska prövningar med begränsat antal patienter var den rapporterade frekvensen av venös

tromboembolism-återfall jämförbar mellan patienter som behandlades med enoxaparin en eller två gånger dagligen i 3 till 6 månader och de som behandlades med warfarin.

Effektiviteten i verlig användning utvärderades i en kohort på 4451 patienter med symptomatisk venös tromboembolism och aktiv cancer, från det multinationella registret RIETE med patienter med venös lungembolism och andra trombotiska sjukdomar. 3526 patienter fick enoxaparin subkutant i upp till 6 månader och 925 patienter fick tinzaparin eller dalteparin subkutant. Av de 3526 patienterna som fick enoxaparin-behandling behandlades 891 initialt med 1,5 mg/kg en gång dagligen vilket förlängdes som utökad behandling i upp till 6 månader (en gång dagligen som singelbehandling). 1854 patienter fick initialt 1,0 mg/kg två gånger dagligen, följt av 1,5 mg/kg en gång dagligen som förlängd behandling i upp till 6 månader. 687 patienter fick 1,0 mg/kg initialt två gånger dagligen, följt av 1,5 mg en gång dagligen (två gånger dagligen – en gång dagligen) som förlängd behandling i upp till 6 månader. Medel- och medianbehandlingstid tills doseringsändring var 17 respektive 8 dagar.

Det var ingen signifikant skillnad i förekomst av venös tromboembolism mellan de två behandlingsgrupperna (se tabell), och enoxaparin uppnår det förspecifierade kriteriet för icke-underlägsenhet på 1,5 (oddskvot justerad för relevanta kovariater 0,817, 95% konfidensintervall: 0,499–1,336). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna avseende relativ risk för större (dödlig eller icke-dödlig) blödning och generell dödlighet (se tabell).

Tabell. Resultat effekt och säkerhet i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Annat lägmolekylärt heparin n=925	Justerad odds kvot enoxaparin / annat lägmolekylärt heparin [95 % konfidensintervall]
Venös tromboembolism- återfall	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Blödning, större	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Blödning, ej större	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Generell dödlighet	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

En översikt av resultat per behandlingsterapi använd i RIETECAT-studien hos patienter som slutförde 6 månaders behandling ges nedan:

Tabell. Resultat efter 6 månader hos patienter som slutfört 6 månaders behandling, olika terapier

Resultat n (%) (95% konfidensinte rvall)	Enoxapa rin alla terapier	Enoxaparin alla terapier					Lågmoleky lära heparin godkända i EU
		Enoxapa rin en gång dagligen	Enoxapa rin två ggr dagligen	Enoxap arin två ggr eller en gång daglige n	Enoxapa rin en gång eller två ggr dagligen	Enoxapar in mer än ett byte	
	n=1432	n=444	n=529	n=406	n=14	n=39	n=428
Venös trombo- embolism- återfall	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 %)
Blödning, större (dödliga och	111 (7,8 %) (6,4 %-	31 (7,0 %) (4,6 %-	52 (9,8 %) (7,3 %-	21 (5,2 %) (3,0 %-	1 (7,1 %) (0 %-	6 (15,4 %) (3,5 %-	18 (4,2 %) (2,3 %-

icke-dödliga)	9,1 %)	9,4 %)	12,4 %)	7,3 %)	22,6 %)	27,2 %)	6,1 %)
Blödning, ej större, av klinisk signifikans	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 %)
Dödlighet (alla orsaker)	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 %)
Dödlig LE eller dödlig blödning relaterad till död	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 %)

* 95 % Alla data med 95% konfidensintervall

Behandling av instabil angina och icke-Q-vågsinfarkt (NSTEMI)

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiseras, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutan var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på aPTT.

Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30.

I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6% (relativ riskreduktion på 16,2%) dag 14.

Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8%, relativ riskreduktion på 15%).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)

20479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiseras till antingen enoxaparinatrium givet som 3000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutan var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) samt för äldre ≥75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint dvs kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9% i enoxaparinatriumgruppen jämfört med 12% i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1%, motsvarande en relativ riskreduktion på 17% ($p<0,001$).

Behandlingsfördelarna med enoxaparinatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35% i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5%, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin ($p<0,001$).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinatrium med avseende på primär endpoint (kombination av

död och re-infarkt) var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarktens läge, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparin natrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15% relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %, p=0,27 för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre (p>0,0001) i enoxaparin natriumgruppen (10,1%) jämfört med heparin gruppen (12,2%), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med Hemaxan.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre (p <0,0001) för enoxaparin natriumgruppen (2,1%) jämfört med heparin gruppen (1,4%). I enoxaparin natriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5%) jämfört med heparin gruppen (0,1%), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8% för enoxaparin natrium jämfört med 0,7% för heparin).

Enoxaparin natriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparin natrium 4000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparin natrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga ökad potential för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

Hemaxan tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparin natriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIb vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner.

Kvantitativ bestämning av anti-Xa och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100%.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg and 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 30 mg intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml (n=16) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88% av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65% jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml,

respektive.

Infektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner.

Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet.

Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca

3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen

Metabolism

Enoxaparinatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering.

Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10% av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40% av dosen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med åldern så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinatrium 4000 IE (40 mg) en gång dagligen, kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reducera av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady-state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65%, efter upprepad subkutan administrering av 4000 IE (40 mg) enoxaparinatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinatrium oförändrad jämfört med

kontrollgruppen, men ändå var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1mg/kg).

Vikt

Efter upprepade, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30-48 kg/m²) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27% högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid sidan av enoxaparinatriums antikoagulativa effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i råtta och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutant) i 13-veckors toxicitetsstudier eller i råtta och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutant och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfomceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos råtta.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutant) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinatrium påverkade inte reproduktionsförmågan hos hon- och hanråttor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutant).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmitt

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Intravenös (bolus) injektion (endast vid indikationen STEMI)

Enoxaparinatrium kan administreras säkert med fysiologisk natriumkloridlösning 9 mg/ml eller 50 mg/ml glukosmonohydrat i vatten (se avsnitt 4.2).

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätska, lösning i en 0,5 ml eller 1 ml förfylld spruta av typ I-glas med fastsatt nål och nälhätta (syntetiskt polyisopren gummi) stängd med elastomerisk kolvstopp (klorobutylgummi) och kolvstång.

Två olika slags sprutor med injektionsvätska är tillgängliga:

1. Spruta som är försedd med nålskydd

Ghemaxan 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta:

Förpackningar med 2, 6 eller 10 förfyllda sprutor, multipelförpackningar med 12 (2 förpackningar med 6), 20 (2 förpackningar med 10), 24 (4 förpackningar med 6), 30 (3 förpackningar med 10), 50 (5 förpackningar med 10) och 90 (9 förpackningar med 10) förfyllda sprutor

2. Spruta som inte är försedd med nålskydd

Ghemaxan 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta:

Förpackningar med 2 och 10 förfyllda sprutor, multipelförpackning med 30 (3 förpackningar med 10) förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Den förfyllda sprutan är färdig för omedelbar användning (se avsnitt 4.2).

Vid intravenös injektion kan produkten spädas i vanlig natriumkloridlösning 9 mg/ml eller 50 mg/ml glukosmonohydrat i vatten.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Den får inte användas om lösningens utseende har förändrats.

Ghemaxan förfyllda sprutor är endast avsedda för engångsbruk; ej använt läkemedel ska kasseras.

Förfyllda sprutor tillhandahålls med eller utan nålskydd. Bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

BSTRUKSANVISNING: FÖRFYLLD SPRUTA

Hur du injicerar dig själv med Ghemaxan

Om du kan ge dig själv en injektion av Ghemaxan, kommer läkare eller sjuksköterska visa dig hur du ska göra detta. Försök inte injicera dig själv om du inte har blivit visad hur du ska göra. Om du inte är säker på hur du ska göra, kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska.

Innan du injicerar dig själv med Ghemaxan

- Kontrollera läkemedlets utgångsdatum. Använd inte om utgångsdatumet har passerat.
- Kontrollera att sprutan inte är skadad och att läkemedlet är en klar lösning. Om inte, använd en annan spruta.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningens utseende har förändrats.
- Se till att du vet hur mycket du ska injicera.
- Kontrollera din mage för att se om den förra injektionen orsakade någon rodnad, förändrad hudfärg, svullnad, vätskande sår eller om det fortfarande gör ont. Kontakta i sådant fall läkare eller sjuksköterska.
- Välj ut ett injektionsställe. Byt injektionsställe varje gång och växla mellan bukens högra och vänstra sida. Ghemaxan ska injiceras strax under huden på magen, men inte för nära naveln eller eventuell ärrvävnad (minst 5 cm från dessa).

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Två olika slags sprutor är tillgängliga:

- förfylld spruta med nålskydd.

- förfylld spruta utan nålskydd

Anvisningar om hur du ger dig själv en injektion av Ghemaxan

Du bör ligga ner och administrera Ghemaxan som en djup subkutan injektion. Administreringen ska alterneras mellan vänster och höger främre anterolateral samt vänster och höger posterolateral bukvägg. Hela nålen ska föras in i ett hudveck som hålls mellan tummen och pekfingret; hudvecket ska hållas kvar under hela injektionen. För att undvika blåmärken, gnid inte på injektionsstället efter injektionen.

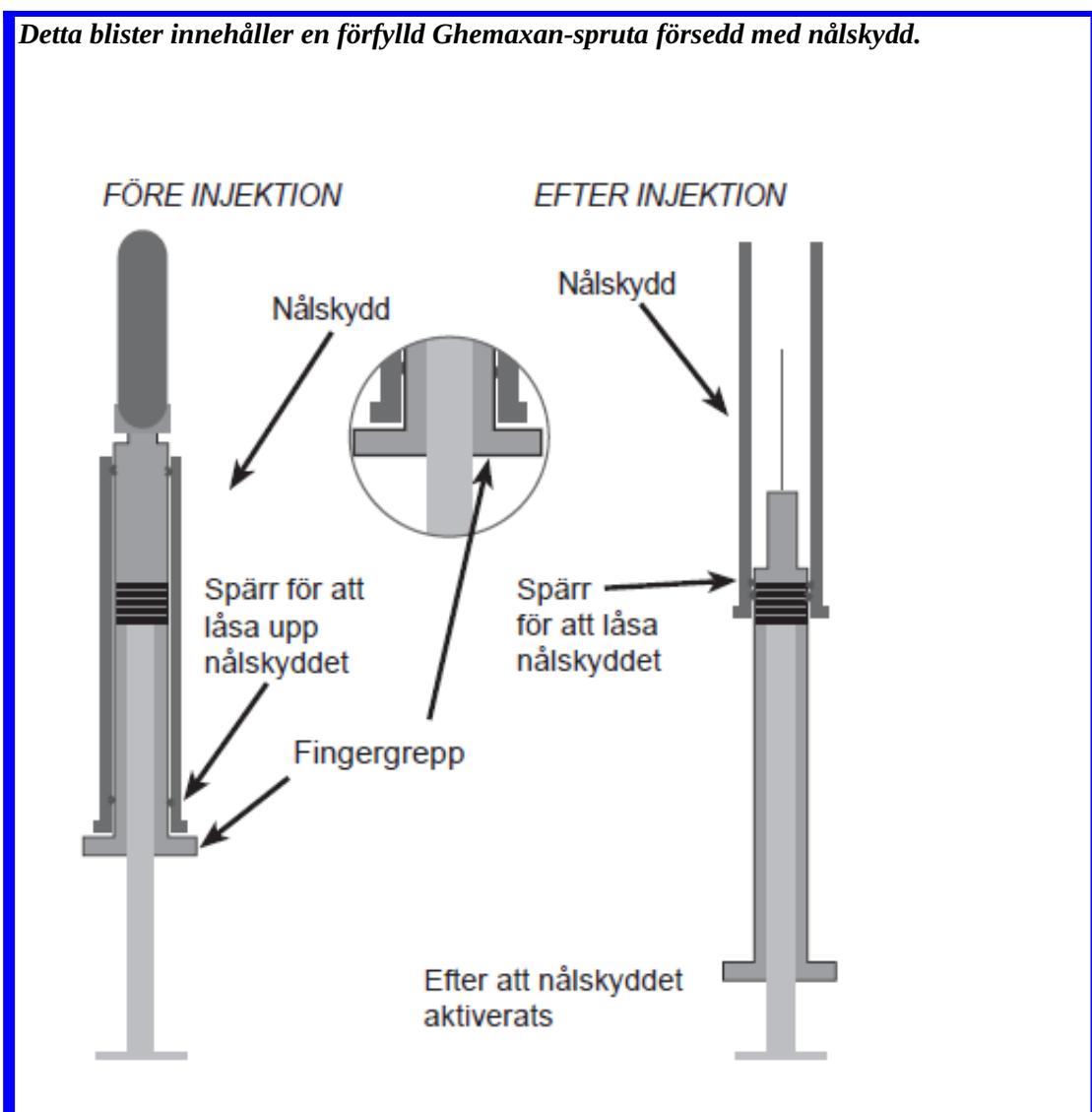
Ghemaxan förfyllda sprutor och graderade förfyllda sprutor är endast för engångsbruk. Sprutorna kan vara försedda med nålskydd; nedan finns instruktioner för användning av sprutor med denna mekanism.

Nålskyddet tillhandahålls med en spärr för att kunna låsa och låsa upp mekanismen.

Ta ut den förfyllda sprutan ur blisterförpackningen genom att dra vid pilen så som visas på blistret. Ta inte ut sprutan genom att dra i kolven eftersom detta kan skada sprutan.

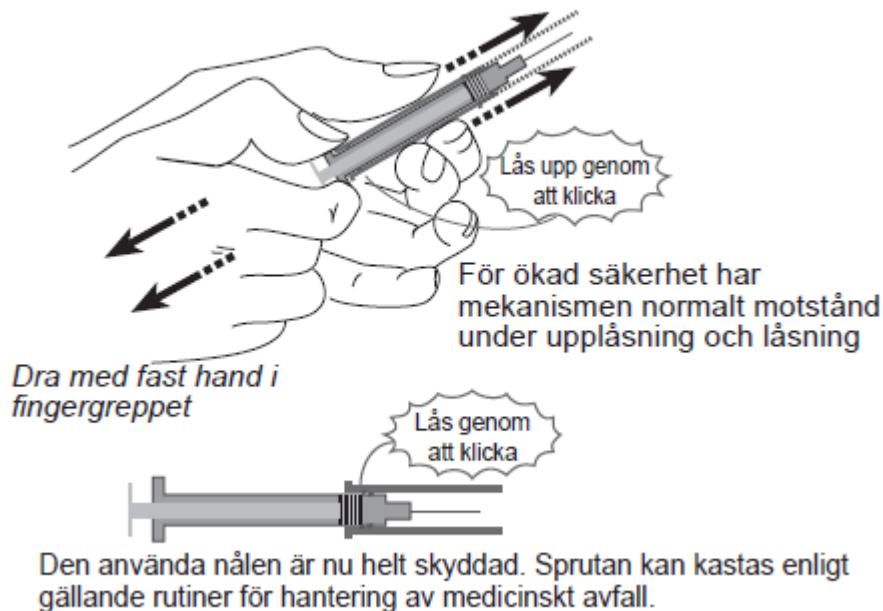
BRUKSANVISNING: SÄKERHETSMEKANISM

Detta blister innehåller en förfylld Ghemaxan-spruta försedd med nålskydd.



Aktivering av nålskydd på Ghemaxan-spruta efter injektion

Håll sprutcylindern med ett stadigt tag i ena handen. Håll basen av sprutan, "vingarna", med den andra handen och dra tills du hör ett "klick". Nålen är nu helt täckt.



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35554 (4000 IU (40 mg) / 0,4 ml)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04.07.2018
Datum för förnyat godkännande: 07.03.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.05.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.