

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KLEXANE cum conservans 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos

KLEXANE cum conservans 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

30 000 IU (300 mg) / 3 ml

Yksi injektio­pullo sisältää enoksapariinatriumia 30 000 anti-Xa IU (joka vastaa 300 mg:aa) + 45 mg bentsyylialkoholia 3,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

100 000 IU (1 000 mg) / 10 ml

Yksi injektio­pullo sisältää enoksapariinatriumia 100 000 anti-Xa IU (joka vastaa 1 000 mg:aa) + 150 mg bentsyylialkoholia 10,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi.

Tämä lääkevalmiste sisältää 15 mg bentsyylialkoholia per 1 ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, pH-arvo 5,5–7,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KLEXANE cum conservans on tarkoitettu aikuisille:

- laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksiaan leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
- laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksiaan liikuntarajoitteisille sisätautipotilaille, joilla on akuutti sairaus (kuten akuutti sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vaikea infektio tai reumatauti) ja suurentunut laskimotromboemolien riski.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolien hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemoliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolien pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
- tromboosien ehkäisyyn elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
- akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:
 - epästabiliin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyyli­hapon kanssa.

- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien ne 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 riskistratifiointimallia.

- Suositeltu enoksapariinatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariinatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariinatriumhoitoa 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 enoksapariinatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariinatriumhoidon 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

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

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Enoksapariinatrium voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran 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.

Enoksapariinatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Enoksapariinin korvaaminen oraalilla antikoagulantilla ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaan yksilöllinen tromboembolinen ja verenvuotoriski.

Suosittelun 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 pitää uudelleenarvioida 6 kuukauden hoidon jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Suosittelu enoksapariinatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).

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

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

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

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

- Hoidettaessa epästabiliia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariinatriumin 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.
Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta latausannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.
- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariinatriumannostus on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena 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 estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (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 enoksapariinatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyttisen 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 enoksapariinatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariinatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Pediatriiset potilaat

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

KLEXANE cum conservans sisältää bentsyylialkoholia, eikä sitä saa käyttää vastasyntyneiden tai keskosten hoitoon (ks. kohta 4.3).

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 alkuhoidossa vähintään 75-vuotiaille 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 annettavastaa 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):

<u>Käyttöaihe</u>	<u>Annostusohjelma</u>
Laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolian 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 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena 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

Suosittelut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

- Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta

Vaikka annoksen muuttamista ei suositella potilailla, 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

KLEXANE cum conservans -valmistetta ei saa antaa lihakseen.

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

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

Esitetyt kertakäyttöruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

- Pistotekniikka ihon alle:

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariinatrium annetaan syvästä ihonalaisena injektiona.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa, koko pituudeltaan 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.

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

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

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksena, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.

Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitetyttä ruiskua.

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

- 3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus

3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan pistää suoraan laskimolinjaan.

- Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta

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

Pistettävän pienen, 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), on suositeltavaa käyttää 6 000 IU (60 mg) enoksapariinatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua ja 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) enoksapariinatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

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

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

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)	Pistettävä määrä 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 oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

- *Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonisteihin ja päinvastoin*

Kliinistä seuranta ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiinin antagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.

Koska K-vitamiinin antagonistit saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariinihoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, kunnes INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.

Siirryttäessä K-vitamiinin antagonistista enoksapariiniin K-vitamiinin antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariinatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

- *Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin*

Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariinatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisin antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariiniannos normaalisti annetaan ja jatketaan hoitoa suoran oraalisin antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti.

Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariinatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisin 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 seuranta neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- Profylaksiaan käytetyt annokset

Viimeisen profylaktisen enoksapariinatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.

Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin. Enoksapariinatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

- Hoitoon käytetyt annokset

Viimeisen kuratiivisen enoksapariinatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).

Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.

Potilailla, 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 enoksapariinatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katettrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia 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 katettrin poistamisen jälkeen, jonka aikana enoksapariinatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariinatrium on vasta-aiheinen, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariinatriumille, 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, pahanlaatuisen 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).
- yliherkkyys bentsyylialkoholille
- koska moniannosinjektiopullossa oleva enoksapariinatriumvalmiste sisältää bentsyylialkoholia (ks. kohta 6.1), sitä ei saa antaa vastasyntyneille tai keskosille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- *Yleistä*

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

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

Enoksapariinatriumin 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.

Enoksapariinatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariinatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin ja eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

- *Verihiutalemäärän seuranta*

Syöpää sairastaville potilaille, joiden verihiutalemäärä on alle 80 E9/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seuranta suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariinatriumhoidon aloittamisesta.

Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.

Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariinatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.

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

- *Verenvuoto*

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

Enoksapariinatriumia, 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*

Laskimotromboemبولian ehkäisemiseksi käytettävänä annoksina enoksapariinatrium 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 korreloi lineaarisesti enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumista (ks. myös kohta 4.3).

Joissakin tapauksissa enoksapariinatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariinatriumin annostus on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, 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.

Enoksapariinatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariinatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariinatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariinatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seuranta, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten

keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puuttuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihakematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

- *Ihonekroosi/ihovaskuliitti*

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

- *Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatio-toimenpiteet*

Epästabiliin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariinatriuminjektoiden annostelussa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. 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 ihon alle annetun enoksapariinatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariinatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua vaippakatetrin poistamisesta. Toimenpidetäessä pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

- *Akuutti infektioendokardiitti*

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

- *Mekaaniset sydämen tekoläpät*

Enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

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

Enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboemolian 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 enoksapariinatriumia. Tromboemolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

- *Iäkkäät potilaat*

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

- *Munuaisten vajaatoiminta*

Enoksapariinatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seuranta suositellaan, ja biologista seuranta anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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

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

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

- *Maksan vajaatoiminta*

Enoksapariinatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen 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) enoksapariinatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 5.2).

- *Ylipainoiset potilaat*

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

- *Hyperkalemia*

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen 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 suurentunut.

- *Jäljitettävyyys*

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariinien jäljitettävyyden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmisteiden kaupanimen ja eränumeron.

- *Bentsyylialkoholi*

Bentsyylialkoholia säilöntäaineena sisältävien lääkevalmisteiden antamiseen vastasyntyneille on liittynyt fataali gasping-oireyhtymä (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myös toksisia ja anafylaktisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille. Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

- *Natrium*

Potilaan annoksen ylittäessä 210 mg/päivä tämä lääkevalmiste sisältää yli 24 mg natriumia per annos. Tämä vastaa 1,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

- *Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi*

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden 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)*

Suosittelaaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariinatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariinatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen:

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariinatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
 - Trombosyyttiaggregaation estäjät, 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 enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.

Enoksapariinatriumia 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 tekoläppä (ks. kohta 4.4).

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

Koska bentsyylialkoholi saattaa läpäistä istukan, on suositeltavaa käyttää lääkemuotoa, joka ei sisällä bentsyylialkoholia.

Imetys

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

Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. KLEXANE cum conservans -valmistetta 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 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. 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 liikuntarajoitteisuus. Potilaista 559 sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltointarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä 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 vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää 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. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltointarkin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä 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.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

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

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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

Esiintymistiheydet 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 ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

- Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
- Harvinainen: eosinofilia*, immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyy 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 neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi

- Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
- Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
- Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudος

- Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
- Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
- Harvinainen: alopesia*, ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltää tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat paukammat). 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* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Tutkimukset

- Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot

Näihin sisältyivät 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 ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.

Kuten muillakin antikoagulanteilla, 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).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian 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
<i>Veri ja imukudos</i>	<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: Esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian 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
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi^c <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi^c <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Tunteeton:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Yleinen:</i> Trombosytoosi^c, Trombosytopenia <i>Hyvin harvinainen:</i> Immunoallerginen trombosytopenia

^c: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 E9/l

Pediatriset potilaat

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

Bentsyylialkoholia säilöntäaineena sisältävien lääkevalmisteiden antamiseen vastasyntyneille on liittynyt fataali gasping-oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myös toksisia ja anafylaktisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 enoksapariinatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariinatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoaguloivat vaikutukset voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariinatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariinatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariinatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariinatriumia, jos enoksapariinatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariinatriuminjektio on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariinatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuoljen valmisteyhteenvetot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniiryhmä, 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 antikoagulanttiaktiivisuuksia. Lääkeaine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariinatriumilla 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 antikoagulanttiaktiivisuuksia 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 ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisten muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelista verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariinatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariinatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun osittaiseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailu-aikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

- Laskimotromboemboolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailta tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta joilla ei ollut laskimoperäistä tromboemboolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitajakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 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) enoksapariinatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariinatrium 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 enoksapariinatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elekttiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariinatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituisen enoksapariinatriumprofylaksian vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariinatriumryhmässä; 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 akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariinatriummannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoitettua (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV); akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut

krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi syvä 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 ihon alle annettu enoksapariinatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 2 000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen 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 olevan 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) enoksapariinatriumannoksella 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 akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariinatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos säädettiin protrombiinajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariinatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariinatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariinatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariinatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboembolian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kerran 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)
Laskimotromboemolioiden 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 laskimotromboemolioiden 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 hepariiniiryhmässä.

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

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

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa 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 hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona 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 hoitona 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 merkitsevää eroa laskimotromboemebolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitehyksien 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 = 3 526	Muu pie nimolekkylinen hepariini n = 925	Korjatut riskitehyyksien suhteet enoksapariini / muu pie nimolekkylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]
Laskimotromboemboolian uusiutumisen	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]

Alla on esitetty yhteenveto RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen hoito-ohjelmien tuloksista potilailla, jotka olivat mukana ohjelmassa täydet 6 kuukautta:

Taulukko. 6 kuukauden hoidon tulokset hoito-ohjelmien mukaan potilailla, jotka pysyivät hoito-ohjelmassa täydet 6 kuukautta

Tulos n (%) (95 %:n luottamusväli)	Kaikki enoksapariini- hoidot n = 1432	Kaikki enoksapariinihoidot					Pienimole- kkylliset hepariinit, joilla on myyntilupa EU- alueella n = 428
		Enoksapariini 1 kerran/vrk n = 444	Enoksapariini 2 kertaa/vrk n = 529	Enoksapariini aloitus 2 kertaa/vrk sitten 1 kerran/vrk n = 406	Enoksapariini aloitus 1 kerran/vrk sitten 2 kertaa/vrk n = 14	Enoksapariini Useampi kuin yksi vaihto n = 39	
Laskimotrombo- emboolian uusiutumisen	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 johtaneet ja muut kuin kuolemaan johtaneet)	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 %)
Kuolema, johon liittyy kuolemaan	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 %)

johtanut keuhkoembolia tai kuolemaan johtanut verenvuoto							
--	--	--	--	--	--	--	--

* Kaikissa tiedoissa on 95 %:n luottamusväli.

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3171 epästabiliin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä 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. Hepariniin verrattuna enoksapariinatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,2 %:iin päivänä 14. Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).

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

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, 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 säädettiin aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariinatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoidoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimoitoimenpide. Siksi enoksapariinatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimoitoimenpide enoksapariinatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissä tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariinatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariinatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

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

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

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktten, käytetyn fibrinolyytin tyyppin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan.

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

Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin tai kallonensisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariinatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariinatriumhoidon eduksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniiryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniiryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniiryhmässä (0,1 %), kun taas kallonensisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

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

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariinatriumin 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.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleispiirteet

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

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariinatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää:

Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon 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) ihon 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 pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

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

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

Plasman anti-IIa-aktiivisuus ihon alle annon jälkeen oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-huippuaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista ja se oli 0,13 IU/ml toistetun kaksi 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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariinatriumin 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 johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienemisestä, 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 enoksapariinatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-Altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja lievä (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 enoksapariinatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä.

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-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 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 enoksapariinatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Enoksapariinatriumilla 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 luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Raskaana oleville rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariiniannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariinatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariinatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa STEMI)

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.2.

6.3 Kesto aika

Injektio pullot

2 vuotta

Avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 28 vuorokaudelle 25 °C:ssa.

Mikrobiologise lta kannalta avattua valmistetta voi säilyttää enintään 28 vuorokautta 25 °C:ssa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos

Laimennettu liuos pitää käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

KLEXANE cum conservans 30 000 IU (300 mg)/3 ml: 3 ml injektionestettä, liuosta, moniannosinjektio pullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (klooributyylä). 1, 5 ja 10 injektio pullon pakkaukset.

KLEXANE cum conservans 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml: 10 ml injektionestettä, liuosta moniannosinjektio pullossa (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (klooributyylä). 1 ja 5 injektio pullon pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsitte lyohjeet

Antotapa, ks. kohta 4.2.

Käytä vain, jos liuos on kirkasta, väritöntä tai kellertävää.

Käyttöohjeet esitetään pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj a 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13568

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean (www.fimea.fi) verkkosivulla.

1. LÄKEMEDELST NAMN

KLEXANE cum conservans 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektionsvätska, lösning

KLEXANE cum conservans 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

30 000 IU (300 mg) / 3 ml

En injektionsflaska innehåller 30 000 IU anti-Xa aktivitet (motsvarande 300 mg) enoxaparinnatrium + 45 mg bensylalkohol i 3,0 ml vatten för injektionsvätskor.

100 000 IU (100 mg) / 1,0 ml

En injektionsflaska innehåller 100 000 IU anti-Xa aktivitet (motsvarande 1 000 mg) enoxaparinnatrium + 150 mg bensylalkohol i 10,0 ml vatten för injektionsvätskor.

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol.

Detta läkemedel innehåller 15 mg bensylalkohol per 1 ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinnatrium är en biologisk substans framställt av alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning, pH-värde 5,5-7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KLEXANE cum conservans 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 immobiliserade 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.
- Utökad behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och återfallsprevention 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 administreringsätt

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 2 000 IU (20 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling (2 timmar före kirurgi) med 2 000 IU (20 mg) enoxaparinnatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.
Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå så länge risken för tromboembolism kvarstår, vanligen tills patienten är mobiliserad, som ett minimum 7-10 dagar efter operationen. Fortsätt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.
- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4 000 IU (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinnatrium 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.
 - För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
 - För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombolysprofylax i upp till fyra veckor.

Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter

Rekommenderad dos av enoxaparinnatrium är 4 000 IU (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6 dagar, till dess att patienten är helt mobiliserad, upp till 14 dagar. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

Behandling av djup ventrombos och lungemboli

Enoxaparinnatrium kan ges subkutant en gång dagligen i dosen 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IU/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 IU/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symtomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

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

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

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

Trombosprofylax vid hemodialys

Rekommenderad dos är 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IU/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IU/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinnatrium 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 IU till 100 IU/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinnatrium 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 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant 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 3 000 IU (30 mg) enoxaparinnatrium plus 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10 000 IU (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 behandlingstid är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombolytika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatrium 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 IU/kg (0,3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för enoxaparinnatrium för barn har inte fastställts.

KLEXANE cum conservans innehåller bensylalkohol och ska ej användas till nyfödda eller prematura barn (se avsnitt 4.3).

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 IU/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7 500 IU (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutant 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 iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion

Enoxaparinnatrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance < 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>Doseringsanvisning</u>
Profylaktiskt av djup ventrombos	2 000 IU (20 mg) s.c. en gång dagligen
Behandling av djup ventrombos och lungemboli	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Utökad behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen
Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)	1 x 3 000 IU (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IU/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 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IU/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

KLEXANE cum conservans ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparinnatrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, utökad 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.

Användning av tuberkulinnålar eller motsvarande rekommenderas vid användning av ampuller eller flerdosinjektionsflaskor för att säkerställa korrekt volymuttag för läkemedlet.

- Subkutan injektionsteknik:

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

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

Nålen ska varsamt hållas mellan tummen och pekfingret och hela dess längd ska föras in vertikalt i ett hudveck. Släpp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Vid självadministrering bör patienten rådats 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. Enoxaparinnatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinnatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd saltlösning eller dextroslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinnatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinnatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten.

- Inledande bolusdos 3 000 IU (30 mg)

Dosen om 3 000 IU (30 mg) kan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- 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 IU/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 IU/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IU (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IU/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs med antingen fysiologisk saltlösning (0,9%) eller 5 % dextros i vatten) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6000 IU (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 IU (3 mg)/ml:

Vikt	Erfordrad dos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Volym att injicera efter spädning till den slutliga koncentrationen 300 IU (3 mg)/ml
[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

- 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 enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister*

Klinisk övervakning och laborietester (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 enoxaparinnatriumbehandlingen 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 enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*
För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.
För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen 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 hematoma (se avsnitt 4.4).

- Vid profylaktiska doser

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

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning 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 och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2 000 IU (20 mg) enoxaparinnatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- Vid doser som används för behandling

Mellan den sista injektionen av enoxaparinnatrium 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 IU/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IU/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinnatriumdosen.

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

Överväg likaledes inte att använda enoxaparinnatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion 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

Enoxaparinnatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinnatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Aktivt kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvaricie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinnatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot bensylalkohol.
- Enoxaparinnatrium i flerdosflaskor får inte ges till nyfödda eller prematura barn på grund av innehållet av bensylalkohol (se avsnitt 4.4, 4.6 och 6.1).

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 enoxaparinnatrium 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. Enoxaparinnatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparin-inducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantia behandling.

- *Blödning*

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

Enoxaparinnatrium, liksom all annan antikoagulantia behandling, 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 enoxaparinnatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas.

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

- *Spinal/epiduralanestesi eller lumbal punktion*

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

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinnatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4 000 IU (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern 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 ryggradsmissbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatrium 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 symtom 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 symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma 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 kärlinstrumentering 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 enoxaparinnatriumdoser. Det är viktigt att hemostas 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. enoxaparinnatriuminjektionen. Om enoxaparinnatriumbehandlingen 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 hematoma.

- *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 nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium 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 hjärtklaffsprotos*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos där enoxaparinnatrium gavs (100 IU/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 biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotos när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotos 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 blödningsskomplikationer 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 enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningssrisken. Hos dessa patienter noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2). Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance < 15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid tromboprofylaktisk 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 mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

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

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser 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 kg/m²) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom 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

acidosis och 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 journalföra läkemedlets namn och batchnummer.

- *Bensylalkohol*

Administrering av läkemedel innehållande bensylalkohol som konserveringsmedel till nyfödda barn har associerats med dödlig ”Gaspung Syndrom” (se avsnitt 4.3). Bensylalkohol kan också orsaka förgiftning och anafylaktiska reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 år. Den minsta mängden bensylalkohol för toxicitet kan inträffa är inte känd.

- *Natrium*

För patienter som får doser högre än 210 mg/dag, innehåller detta läkemedel mer än 24 mg natrium i varje dos, motsvarande 1,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

- *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 symtomen 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 enoxaparin natrium inleds.

Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparin natriumbehandlingen 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, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning ska ske med försiktighet:

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparin natrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*

- Trombocyt aggregationshämmare 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 enoxaparin natrium under noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

På människa finns 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.

Enoxaparinatrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren. Gravida kvinnor som får enoxaparinatrium 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 enoxaparinatriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras, (se avsnitt 4.4).

Eftersom det finns risk för att bensylalkohol passerar placentan är det rekommenderat att använda en läkemedelsform som inte innehåller bensylalkohol till gravida kvinnor.

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 enoxaparinatrium via peroralt intag är osannolikt. KLEXANE cum conservan kan användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparinatrium har utvärderats hos mer än 15 000 patienter, som fick enoxaparinatrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1 776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1 169 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, 1 578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-Q-vågs-myokardinfarkt samt 10 176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparinatrium varierade beroende på indikation. Enoxaparinatriumdosen var 4 000 IU (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 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutant var 12:e timme eller 150 IU/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 IU/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparinatriumdosen 3 000 IU (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IU/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 utökad behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer liknar säkerhetsprofilen vid behandling av djup ventrombos och lungemboli.

Akut generaliserad exantematös 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili*, 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 leverenzymmer (huvudsakligen transaminaser) > 3 gånger över den övre gränsen för normalvärdet.
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada*

Hud och subkutan vävnad

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem
- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci*, kutan vaskulit*, hudnekros* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället* (inflammade knutor som inte är enoxaparinfyllda cyster). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.
- Ingen känd frekvens: Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

Muskuloskeletal systemet och bindväv

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

Allmänna symtom och/eller symtom 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 rapporterats som mest hos 4,2 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningsskomplikationerna 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 enoxaparinnatriumbehandling i närvaro 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 kirurgi-patienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Utökad 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 lymfsystemet</i>	<p><i>Mycket vanliga:</i> Blödning^a</p> <p><i>Sällsynta:</i> Retroperitoneal blödning</p>	<p><i>Vanliga:</i> Blödning^a</p>	<p><i>Mycket vanliga:</i> Blödning^a</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning</p>	<p><i>Vanliga^b:</i> Blödning</p>	<p><i>Vanliga:</i> Blödning^a</p> <p><i>Sällsynta:</i> Retroperitoneal blödning</p>	<p><i>Vanliga:</i> Blödning^a</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning</p>

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

^b: frekvens baserad på en retrospektiv registerstudie med 3 526 patienter (se avsnitt 5.1)

Trombocytopeni och trombocytos (se avsnitt 4.4 Kontroll av trombocyter)

Organsystem	Profylax hos kirurgi-patienter	Profylax hos medicinska patienter	Behandling av patienter med DVT med eller utan LE	Utökad 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 lymfsystemet</i>	<i>Mycket vanliga: Trombocytos^c</i> <i>Vanliga: Trombocytopeni</i>	<i>Mindre vanliga: Trombocytopeni</i>	<i>Mycket vanliga: Trombocytos^c</i> <i>Vanliga: Trombocytopeni</i>	<i>Ingen känd frekvens: Trombocytopeni</i>	<i>Mindre vanliga: Trombocytopeni</i>	<i>Vanliga: Trombocytos^c, trombocytopeni</i> <i>Mycket sällsynta: Immunoallergisk trombocytopeni</i>

^c: trombocytökning > 400 E9/l

Pediatrisk population

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

Administrering av läkemedel innehållande bensylalkohol som konserveringsmedel till nyfödda barn har associerats med dödlig "Gaspung Syndrome" (se avsnitt 4.3).

Bensylalkohol kan också orsaka förgiftning och anafylaktiska reaktioner hos spädbarn och barn upp till 3 år (se avsnitt 4.4).

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 utvecklingcentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinnatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinnatrium är osannolik, även efter stora doser.

Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinnatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinnatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IU (1 mg) enoxaparinnatrium om enoxaparinnatrium administrerats under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoxaparinnatrium kan administreras om enoxaparinnatrium 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

enoxaparinnatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinnatriums 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 4 500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

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

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinnatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska modeller. Dessa inkluderar hämning av AT-III beroende koaguleringsfaktorer (såsom 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 enoxaparinnatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinnatrium används som profylax är inte enoxaparinnatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinnatrium 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 4 000 IU (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4 000 IU (40 mg) (n = 90) enoxaparinnatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n = 89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 4 000 IU (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 dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4 000 IU (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant,

under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4 000 IU (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 enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 (16 %) jämfört med placebo 45 (34,4 %); p = 0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 (6,1%) jämfört med placebo 28 (21,4 %); p = < 0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen .

- Utökat profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium 4000 IU (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserade sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0 % (n = 20) i placebogruppen och 4,8 % (n = 8) i enoxaparinnatriumgruppen; 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 dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

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

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2 000 IU (20 mg) och 4 000 IU (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 riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbräck, hormonbehandling och kronisk hjärt- eller andningssvikt). Totalt inkluderades 1 102 patienter i studien varav 1 073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4 000 IU (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 2000 IU (20 mg) en gång dagligen s.c. (%)	Enoxaparinnatrium 4000 IU (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 4 000 IU (40 mg) enoxaparinnatrium 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 2 000 IU (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6 % respektive 1,7 % i gruppen som fick 4 000 IU (40 mg) enoxaparinnatrium.

Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5 000 IU heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett aPTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades 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 enoxaparinnatrium eller heparin inletts och därefter under 90 dagar. enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR uppnåts. Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och/eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

	Enoxaparinnatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen s.c. n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IU/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: - enoxaparinnatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 to 3,5) - enoxaparinnatrium var 12:e time kontra heparin (-4,2 to 1,7)			

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

Utökad behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och återfallsprevention 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 verklig användning utvärderades i en kohort på 4 451 patienter med symtomatisk venös tromboembolism och aktiv cancer, från det multinationella registret RIETE med patienter med venös lungembolism och andra trombotiska sjukdomar. 3 526 patienter fick enoxaparin subkutant i upp till 6 månader och 925 patienter fick tinzaparin eller dalteparin subkutant. Av de 3 526 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). 1 854 patienter fick initialt 1,0 mg/kg två gånger dagligen, följt av 1,5 mg/kg en gång dagligen som utökad 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 utökad 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 förspecificerade 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=3 526	Annat lågmolekylärt heparin n=925	Justerad oddskvot enoxaparin / annat lågmolekylärt 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 % konfidens- intervall)	Enoxaparin alla terapierna n = 1432	Enoxaparin alla terapier					Lågmolekylära heparin godkända i EU n = 428
		Enoxaparin en gång dagligen n = 444	Enoxaparin två ggr dagligen n = 529	Enoxaparin två ggr eller en gång dagligen n = 406	Enoxaparin en gång eller två ggr dagligen n = 14	Enoxaparin mer än ett byte n = 39	
Venös tromboembolism-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 icke-dödliga)	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%)
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%)

*Alla data med 95% konfidensintervall

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

En multicenterstudie omfattade 3 171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-Q-vågsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IU/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant 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 enoxaparinnatrium 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)

20 479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinnatrium givet som 3 000 IU (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant 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. Enoxaparinnatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) samt för äldre ≥ 75 år. De subkutana injektionerna av enoxaparinnatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4 716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinnatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinnatrium (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 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium som intravenös bolusdos. Enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatriumgruppen jämfört med 12 % i ofraktionerat heparingruppen) med en relativ riskreduktion på 17 % ($p < 0,001$).

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

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint 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 enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23 % relativ riskreduktion) eller som behandlades medicinskt (15 % relativ riskreduktion, $p = 0,27$ 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 enoxaparinnatriumgruppen (10,1 %) jämfört med heparingruppen (12,2 %), motsvarande 17 % relativ riskreduktion till fördel för behandling med enoxaparinnatrium.

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

Enoxaparinnatriums 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 enoxaparinnatrium 4 000 IU (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) säker och effektiv att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper

Enoxaparinnatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIa 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 IU/ml efter singeldoser av 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg and 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg and 1,5 mg/kg) respektive.

En 3 000 IU (30 mg) intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrerat subkutan var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IU/ml (n = 16) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88 % av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4 000 IU (40 mg) en gång dagligen och 150 IU/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 IU/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 IU/ml, respektive.

Injektionsvolymen 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 IU/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IU/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IU/ml respektive 0,19 IU/ml.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Plasmaclearance för enoxaparinnatrium mätt som Xa inhibition uppskattas till i genomsnitt 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IU/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 enoxaparinnatrium 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 enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4 000 IU (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 reduktion 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 enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady-state ökar marginellt vid mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4000 IU (40 mg) enoxaparinnatrium 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 IU (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hemodialys

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IU/kg (0,25 mg/kg), 50 IU/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IU/kg (1 mg/kg).

Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, 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 enoxaparinnatrium och trombolytika.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfoceller 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 råttor.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Subkutan injektion

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Intravenös (bolus) injektion (endast vid indikationen STEMI)

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska

2 år

Efter öppnande

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats under 28 dagar vid 25°C. Ur en mikrobiologisk synvinkel, kan produkten förvaras i högst 28 dagar vid 25°C när den väl öppnats. Andra lagringstider och lagringsförhållanden är användarens ansvar.

Utspädd lösning:

Utspädd lösning ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedlets förvaringsanvisningar efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

KLEXANE cum conservans 30 000 IU (300 mg)/3 ml: 3 ml injektionsvätska, lösning i injektionsflaska (typ 1-glas) med gummipropp (klorbutyl).

Förpackningar: 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

KLEXANE cum conservans 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml: 10 ml injektionsvätska, lösning i injektionsflaska (typ 1-glas) med gummipropp (klorbutyl).

Förpackningar: 1, 5 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För administreringsätt, se avsnitt 4.2.

Använd endast klar, färglös till svagt gul lösning.

Bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Espoo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13568

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.11.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingcentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats www.fimea.fi.