

## **PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

### 10 000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning:

- Klexane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
- Klexane 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
- Klexane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
- Klexane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
- Klexane 10 000 IU (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
- Klexane 30 000 IU (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske, oppløsning

### 15 000 IU/ml (150 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning:

- Klexane 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
- Klexane 15 000 IU (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 10 000 IU/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

#### Ferdigfylte sprøyter:

*2000 IU (20 mg)/0,2 ml*

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 2000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 20 mg) enoksaparinnatrium i 0,2 ml vann til injeksjonsvæsker.

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

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 4000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 40 mg) enoksaparinnatrium i 0,4 ml vann til injeksjonsvæsker.

*6000 IU (60 mg)/0,6 ml*

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 60 mg) enoksaparinnatrium i 0,6 ml vann til injeksjonsvæsker.

*8000 IU (80 mg)/0,8 ml*

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 8000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 80 mg) enoksaparinnatrium i 0,8 ml vann til injeksjonsvæsker.

*10 000 IU (100 mg)/1,0 ml*

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 100 mg) enoksaparinnatrium i 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

#### Flerdose hetteglass:

*30 000 IU (300 mg)/3 ml*

Ett flerdose hetteglass inneholder 30 000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 300 mg) enoksaparinnatrium + 45 mg benzylalkohol i 3,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: benzylalkohol.

Dette legemidlet inneholder 15 mg benzylalkohol per 1 ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 15 000 IU/ml (150 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

#### Ferdigfylte sprøyter:

*12 000 IU (120 mg)/0,8 ml*

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 12 000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 120 mg) enoksaparinnatrium i 0,8 ml vann til injeksjonsvæsker.

*15 000 IU (150 mg)/1 ml*

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 15 000 IU anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 150 mg) enoksaparinnatrium i 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Enoksaparinnatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

### 3. LEGEMIDDELFORM

#### Ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylte sprøyter.

#### Flerdose hetteglass

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar fargeløs til gulaktig oppløsning, pH-verdi 5,5-7,5.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Klexane er indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inkludert kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos pasienter med aktiv kreft.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
  - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
  - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inkludert pasienter som skal behandles medikamentelt eller med påfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

*Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko*

Individuell tromboembolisk risiko for pasienter kan anslås ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinnatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IU (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.  
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinnatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har særlig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinnatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks.

høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon gis ikke senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.

- Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
- Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

#### *Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter*

Anbefalt dose er 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrium gitt ved subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinnatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

#### *Behandling av DVT og PE*

Enoksaparinnatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IU/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inkludert vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, gjentakende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinnatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia» på slutten av pkt. 4.2).

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos pasienter med aktiv kreft, bør leger vurdere nøye pasientens individuelle risiko for tromboembolisme og blødning.

Den anbefalte dosen er 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutant to ganger daglig i inntil 5 til 10 dager, etterfulgt av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutant én gang daglig i inntil 6 måneder. Nyttene ved kontinuerlig antikoagulasjonsbehandling bør revurderes etter 6 måneder med behandling.

#### *Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse:*

Anbefalt dose av enoksaparinnatrium er 100 IU/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, kan dosen reduseres til 50 IU/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Ved hemodialyse gis enoksaparinnatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialysen. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IU/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinnatrium som profylakse eller behandling og ved hemodialyse.

#### *Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI*

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinnatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) hver 12. time ved subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager. Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjon, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IU/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IU (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral acetylsalicylsyre (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
  - For dosering hos pasienter  $\geq 75$  år, se avsnittet «Eldre».
  - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs (i.v.) bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinatrium administreres.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

#### *Flerdose hetteglass inneholder benzylalkohol*

Klexane inneholder benzylalkohol og skal ikke brukes hos nyfødte og for tidlig fødte barn (se pkt. 4.3).

#### *Eldre*

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter  $\geq 75$  år, skal en initial IV bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IU (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IU/kg (0,75 mg/kg) subkutan for påfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.5)*

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance  $< 15$  ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min):

Indikasjon	Doseringsregime
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IU (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos pasienter med aktiv kreft	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IU (30 mg) IV bolusdose pluss 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial intravenøs bolus, 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IU/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

- Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon  
Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

#### Administrasjonsmåte

Klexane skal ikke administreres intramuskulært.

For forebygging av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos pasienter med aktiv kreft, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium ved subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI kan behandlingen innledes med én enkelt IV bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.<sup>777</sup>
- Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av flerdose hetteglass for å sikre opprekking av nøyaktig legemiddelvolum.

- Subkutan injeksjonsteknikk:  
Injeksjonen bør fortrinnsvis gjøres når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre eller venstre anterolaterale eller posterolaterale side av bukveggen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Ikke gni på injeksjonsstedet etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig.

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

- IV (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én IV bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdose hetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes for IV injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en IV-slange. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse slangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

- Innledende 3000 IU (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IU (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IU (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IU (30 mg) injiseres rett i IV-slangen.

- Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IU/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning med 300 IU/ml (3 mg/ml), anbefales det å bruke en ferdigfylt sprøyte med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium og en 50 ml infusjonspose (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kast 30 ml oppløsning fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynningen kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [Volum fortynnet oppløsning (ml) = Pasientens vekt (kg) x 0,1], eller ved å bruke tabellen under. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via IV-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml.

Vekt [Kg]	Nødvendig dose 30 IU/kg (0,3 mg/kg) IU	Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IU (3 mg)/ml	
		[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

- Injeksjon i arteriell del:

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

#### Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

- *Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)*

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalized Ratio (INR)] må intensiveres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA gir maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinnatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk område for indikasjonen i to påfølgende tester.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinnatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

- *Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)*

For pasienter som allerede bruker enoksaparinnatrium skal enoksaparinnatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinnatrium skulle blitt gitt, i samsvar med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinnatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært gitt.



### Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i sammenheng med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon, er nøye nevrologisk monitorering anbefalt på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

#### - *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyle eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IU (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

#### - *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punksjon mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyle eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punksjon/plassering eller fjerning av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gis to ganger daglig (dvs. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal hoppe over den andre dosen slik at en tilstrekkelig utsettelse før plassering eller fjerning av kateter oppnås.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det vurderes å ikke bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunksjon eller etter at kateteret er fjernet. Utsettelsen må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inkludert andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inkludert nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

*Flerdose hetteglass inneholder benzylalkohol*

- Hypersensitivitet overfor benzylalkohol
- Flerdose hetteglassene skal ikke brukes til nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. innholdet av benzylalkohol (se pkt. 4.4 og 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### • *Generelt*

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene har forskjeller når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk

og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

- *Historie med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager siden)*

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en historie med immunmediert HIT innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antistoffer kan være tilstede i sirkulasjonen i flere år.

Enoksaparinatrium må brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med historie med HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering av blodplater*

Hos kreftpasienter med et blodplattetall under 80 g/l, kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes for hvert enkelt tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Skulle trombocytopeni inntreffe, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyest hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplattetallet (30-50 % av utgangsverdi).

- *Blødning*

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må opphavet for blødningen finnes og relevant behandling iverksettes.

Som ved annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander som øker blødningsfaren, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorietester*

Doser brukt ved profylakse mot venetrombose påvirker ikke enoksaparinatrium blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært korrelert med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

- *Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon*

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon skal ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralysie ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er

sjeldne med daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IU (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunksjon, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet der tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance (15-30 ml/minutt) er det nødvendig med ekstra forsiktighet, siden utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmerte, nedsatt sensorisk og motorisk aktivitet (nummenhet eller svakhet i beina), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompressjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

- *Hudnekrose/kutan vaskulitt*

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

- *Perkutan koronar revaskularisering*

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn til blødninger eller dannelse av hematomer.

- *Akutt infeksjøs endokarditt*

På grunn av risiko for cerebral blødning, er bruk av heparin ved akutt infeksjøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som absolutt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

- *Kunstige hjerteklaffer*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

- *Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner*

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

- *Eldre*

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

- *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinnatrium økt, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/min) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinnatrium er signifikant økt hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/min), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) grad av nedsatt nyrefunksjon.

- *Nedsatt leverfunksjon*

Enoksaparinnatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivåer er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Lav vekt*

Økt eksponering for enoksaparinnatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til økt risiko for blødning. Nøye klinisk overvåking er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

- *Pasienter med fedme*

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

- *Hyperkalemi*

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

- *Sporbarhet*

LMWH er biologiske legemidler. For å øke sporbarheten av LMWH er det anbefalt at helsepersonell noterer handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte legemidlet i pasientens journal.

- *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mer enn 24 mg natrium per dose for pasienter som får høyere doser enn 210 mg daglig. Dette tilsvarer 1,2 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

- *Akutt generalisert eksantematøs pustulose*

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert med en frekvens som ikke er kjent med enoksaparinbehandling. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør enoksaparin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

*Flerdose hetteglass inneholder benzylalkohol*

- *Benzylalkohol*

Administrering av legemidler som inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel til nyfødte har blitt assosiert med den livsfarlige tilstanden «Gaspings Syndrome» (se pkt. 4.3). Benzylalkohol kan også forårsake forgiftninger og anafylaktoide reaksjoner hos spedbarn og barn opp til tre år. Minste mengde benzylalkohol som kan forårsake toksisitet er ikke kjent.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

- *Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)*

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
  - Blodplateaggregasjonshemmere inkludert acetylsalisylsyre i doser som brukes for antiaggregerende effekt (kardioproteksjon), klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
  - Dekstran 40
  - Systemiske glukokortikosteroider.
- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er økt risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

*Flerdose hetteglass inneholder benzylalkohol*

Det anbefales å bruke en formulering som ikke inneholder benzylalkohol fordi benzylalkohol krysser placenta.

### Amming

Det er ukjent om uforandret enoksaparin blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Hos diegivende rotter er overgang av enoksaparin eller metabolitter til melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Klexane kan benyttes ved amming.

### Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Enoksaparinatrium har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot dyp venetrombose hos 1169 akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene.

Enoksaparinatrium-dosen var 4000 IU (40 mg) subkutant én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene behandlet enten med 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time eller 150 IU/kg (1,5 mg/kg) subkutant én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparinatrium-regimet en IV bolusdose på 3000 IU (30 mg) etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» under).

Sikkerhetsprofilen til enoksaparin ved utvidet behandling av DVT og PE hos pasienter med aktiv kreft er tilsvarende sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

### Oppsummering av bivirkninger

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi\*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili\*, tilfeller av immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk\*

### *Nevrologiske sykdommer*

- Vanlige: Hodepine\*

### *Karsykdommer*

- Sjeldne: Spinal hematom (eller neuraksial/epiduralt hematom)\*. Disse reaksjonene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inkludert langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

### *Sykdommer i lever og galleveier*

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser >3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade\*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade\*

### *Hud- og underhudssykdommer*

- Vanlige: Urtikaria, pruritus, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopeci\*, kutan vaskulitt\*, hudnekrose\* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett).  
Kuler på injeksjonsstedet\* (inflammatoriske noder, som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.
- Ikke kjent: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP).

### *Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*

- Sjeldne: Osteoporose\* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

### *Undersøkelser*

- Sjeldne: Hyperkalemi\* (se pkt. 4.4 og 4.5)

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Blødninger*

Dette inkluderte alvorlige blødninger, på det meste rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin  $\geq 2$  g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med økt blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos pasienter med aktiv kreft	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> <b>Blødning<sup>a</sup></b>  <i>Sjeldne:</i> <b>Retro-peritoneal blødning</b>	<i>Vanlige:</i> <b>Blødning<sup>a</sup></b>	<i>Svært vanlige:</i> <b>Blødning<sup>a</sup></b>  <i>Mindre vanlige:</i> <b>Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning</b>	<i>Vanlige<sup>b</sup>:</i> <b>Blødning</b>	<i>Vanlige:</i> <b>Blødning<sup>a</sup></b>  <i>Sjeldne:</i> <b>Retro-peritoneal blødning</b>	<i>Vanlige:</i> <b>Blødning<sup>a</sup></b>  <i>Mindre vanlige:</i> <b>Intrakraniell blødning, retro-peritoneal blødning</b>
---	---	--	---	--	---	--

<sup>a</sup> Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

<sup>b</sup> frekvens basert på en retrospektiv studie i et register med 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

*Trombocytopeni og trombocytose (se pkt. 4.4 Monitorering av blodplater)*

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos pasienter med aktiv kreft	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> <b>Trombocytose<sup>c</sup></b>  <i>Vanlige:</i> <b>Trombocytopeni</b>	<i>Mindre vanlige:</i> <b>Trombocytopeni</b>	<i>Svært vanlige:</i> <b>Trombocytose<sup>c</sup></b>  <i>Vanlige:</i> <b>Trombocytopeni</b>	<i>Ikke kjent:</i> <b>Trombocytopeni</b>	<i>Sjeldne:</i> <b>Trombocytopeni</b>	<i>Vanlige:</i> <b>Trombocytose<sup>c</sup></b> <b>Trombocytopeni</b>  <i>Svært sjeldne:</i> <b>Immunoallergisk trombocytopeni</b>

<sup>c</sup>:Blodplater >400 g/l

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatrike populasjonen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

#### *Flerdose hetteglass inneholder benzylalkohol*

Administrering av legemidler som inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel til nyfødte har blitt assosiert med den livsfarlige tilstanden «Gaspings Syndrome» (se pkt. 4.3).

Benzylalkohol kan forårsake forgiftninger og anafylaktoide reaksjoner hos spedbarn og barn opptil tre år (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).



## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Utilisikket overdose av enoksaparinnatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningskomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinnatrium blir absorbert, selv etter store doser.

### Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinnatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrium, hvis enoksaparinnatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrium. Dersom enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinnatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen, ATC-kode: B01A B05

#### Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IU/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IU/mg) i det rensede systemet *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet har også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparinnatrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparinnatrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi*

- Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	<b>Enoksaparinnatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)</b>	<b>Placebo én gang daglig subkutant n (%)</b>

<b>Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Total VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
<sup>#</sup> p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinatrium-gruppen og placebogruppen.

- Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller bekken hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IU (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller bekken reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

*Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å begrense mobilitet*

I en dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IU (20 mg) eller 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	<b>Enoksaparinatrium 2000 IU (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)</b>	<b>Enoksaparinatrium 4000 IU (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Total VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen			
* p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IU (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IU (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

#### *Behandling av dyp venetrombose med eller uten pulmonal emboli*

I en multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time, eller (iii) heparin IV bolus (5000 IU) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen under.

	<b>Enoksaparinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)</b>	<b>Enoksaparinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)</b>	<b>aPTT-justert IV heparinbehandling n (%)</b>
<b>Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Total VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE) * 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var: - enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5) - enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).			

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IU/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

#### *Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos pasienter med aktiv kreft*

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter, var de rapporterte hyppighetene for tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin én gang daglig eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med de for warfarin.

Effektiviteten ved normal bruk ble vurdert i en kohort med 4451 pasienter med symptomatisk VTE og aktiv kreft fra det multinasjonale registeret RIETE med pasienter med VTE og andre trombotiske tilstander. 3526 pasienter fikk enoksaparin subkutant i inntil 6 måneder og 925 pasienter fikk

tinzaparin eller dalteparin subkutant. Av de 3526 pasientene som fikk behandling med enoksaparin, ble 891 pasienter til å begynne med behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig og utvidet behandling i inntil 6 måneder (kun én gang daglig), 1854 pasienter fikk til å begynne med 1,0 mg/kg to ganger daglig etterfulgt av utvidet behandling i inntil 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk til begynne med 1,0 mg/kg to ganger daglig etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig – én gang daglig) som utvidet behandling i inntil 6 måneder. Gjennomsnitt- og median varighet av behandling til behandlingsbytte var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i tilbakefallsraten for VTE mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), og enoksaparin møtte de prespesifiserte kriteriene for ikke-underlegenhet på 1,5 (HR justert med relevante kovariabler 0,817, 95% KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene med hensyn til de relative risikoene for store (dødelige eller ikke-dødelige) blødninger og død av alle årsaker (se tabell).

**Table. Effekt og sikkerhetsutfall for RIETECAT-studien**

Utfall	Enoksaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justert Hazard Ratio enoksaparin / andre LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [ 0,499-1,336]
Kraftig blødning	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [ 0,899-2,577]
Mindre blødning	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Total død	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [ 0,813-1,165]

En oversikt over utfall for hvert behandlingsregime brukt i RIETECAT-studien blant pasienter som fullførte 6-måneders behandling:

**Tabell. 6-måneders utfall hos pasienter som har fullført behandling på 6 måneder ved ulike regimer**

Utfall n (%) (95% KI)	Enoksaparin alle regimer  n=1432	Enoksaparin alle regimer					EU- autoriserte LMWH  n=428
		Enoksaparin én gang daglig  n=444	Enoksaparin to ganger daglig  n=529	Enoksaparin to ganger daglig til én gang daglig  n=406	Enoksaparin én gang daglig til to ganger daglig  n=14	Enoksaparin Mer enn ett bytte  n=39	
Tilbakefall av VTE	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 (,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Kraftig blødning (dødelige og ikke-dødelige)	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%)
Mindre blødninger med 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%)
Død av alle årsaker	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%)
Dødelig PE eller dødelig blødning	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

\*Alle data med 95% KI

### *Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon*

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akutfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk randomisert til å få enten 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

### *Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)*

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI på indikasjon fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IU (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre  $\geq 75$  år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først. Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som stod på enoksaparinatrium ble derfor PCI utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IU/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var sammensatt av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ( $p < 0,001$ ).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ( $p < 0,001$ ).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inkludert alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant fordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko,  $p = 0,27$  for interaksjon). Frekvensen av det kombinerte 30-dagers endepunktet død, reinfarkt eller hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ( $p < 0,0001$ ) i enoksaparinatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ( $p < 0,0001$ ) i enoksaparinatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,1 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IU (40 mg) enoksaparinatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebygging av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha svakheter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. økt risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi

ingen formelle dosebestemmende studier har blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Generelle karakteristikk

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinatrium har primært blitt undersøkt som tidsforløpet av plasma anti-Xa-aktivitet og også av anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkle og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

### Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nærmere 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes:

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IU/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg og 150 IU/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En IV bolus på 3000 IU (30 mg) tett fulgt av 100 IU/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time ga initial maksimal anti-Xa-aktivitet på 1,16 IU/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-state-nivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IU (40 mg) én gang daglig og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige blir steady-state nådd på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IU/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IU/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametre hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Ingen akkumulering skjer ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitet ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13 IU/ml og 0,19 IU/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IU/kg (1 mg/kg) og 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet til enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

### Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylekt som har svært redusert biologisk virkning.

### Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IU/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinnatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alder kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinnatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

I en studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IU (40 mg) enoksaparinnatrium én gang daglig, ble nedgang i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til økt grad av nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinnatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt økt ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/min) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IU (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Hemodialyse*

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IU, 50 IU eller 100 IU/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn kontrollen.

### *Vekt*

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IU/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke økt. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutandosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IU (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

## Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Enoksaparinnatrium ble vist å ikke ha påvirkning på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpesoffer

#### Ferdigfylte sprøyter

Vann til injeksjonsvæsker.

#### Flerdose hetteglass

Benzylalkohol

Vann til injeksjonsvæsker.

### 6.2 Uforlikeligheter

#### Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

#### Intravenøs bolusinjeksjon (kun indikasjonen akutt STEMI):

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 4.2.

### 6.3 Holdbarhet

#### Ferdigfylte sprøyter:

100 mg/ml ferdigfylt sprøyte: 3 år

150 mg/ml ferdigfylt sprøyte: 2 år

#### Flerdose hetteglass:

100 mg/ml flerdose hetteglass: 2 år

#### Fortynnet oppløsning

Fortynnet oppløsning skal brukes umiddelbart.

#### Etter første åpning av flerdose hetteglass:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 28 dager ved 25 °C

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager ved 25 °C etter anbrudd. Brukeren er selv ansvarlig ved andre oppbevaringstider og -betingelser.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av flerdose hetteglasset, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

#### Ferdigfylte sprøyter 10 000 IU/ml

Klexane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml, 4000 IU (40 mg)/0,4 ml: Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (type I-glass) utstyrt med stempelpropp (klorbutyl og brombutyl) og kanyle (med automatisk sikkerhetssystem ERIS™ eller PREVENTIS™ eller uten automatisk sikkerhetssystem).

Leveres i pakninger på 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 ferdigfylte sprøyter, og i flerpakninger på 9 x 10, 100 x 10 og 200 x 10 ferdigfylte sprøyter.

Klexane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml, 8000 IU (80 mg)/0,8 ml, 10 000 IU (100 mg)/1 ml: Injeksjonsvæske, oppløsning i gradert ferdigfylt sprøyte (type I-glass) utstyrt med stempelpropp (klorbutyl og



brombutyl) og kanyler (med automatisk sikkerhetssystem ERIS™ eller PREVENTIS™ eller uten automatisk sikkerhetssystem).

Leveres i pakninger på 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 ferdigfylte sprøyter, og i flerpakninger på 3 x 10 og 9 x 10 ferdigfylte sprøyter.

#### Flerdose hetteglass 10 000 IU/ml

Klexane 30 000 IU (300 mg)/3 ml: 3 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdose hetteglass (type I-glass) utstyrt med gummipropp (klorbutyl).

Leveres i pakninger på 1, 5 og 10 flerdose hetteglass.

#### Ferdigfylte sprøyter 15 000 IU/ml

Klexane 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml og 15 000 IU (150 mg)/1 ml: Injeksjonsvæske, oppløsning i gradert ferdigfylt sprøyte (type I-glass) utstyrt med stempelpropp (klorbutyl og brombutyl) og kanyler (med automatisk sikkerhetssystem ERIS™ eller PREVENTIS™ eller uten automatisk sikkerhetssystem).

Leveres i pakninger på 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ferdigfylte sprøyter, og i flerpakninger på 3 x 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

For administrasjonsmåte se pkt. 4.2.

Kun klar, fargeløs til gulaktig oppløsning skal anvendes.

Bruksanvisningen finnes i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Ferdigfylte sprøyter:

Ferdigfylte sprøyter er klare til umiddelbar bruk.

Ferdigfylte sprøyter leveres med eller uten automatisk sikkerhetssystem. Hver sprøyte er kun til engangsbruk.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

sanofi-aventis Norge AS

Postboks 133

1325 Lysaker

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

7507 Klexane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning

17-11771 Klexane 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning

17-11772 Klexane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

17-11773 Klexane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

17-11774 Klexane 10 000 IU (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning

05-3487 Klexane 30 000 IU (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske, oppløsning

99-3240 Klexane 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

17-11775 Klexane 15 000 IU (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

Klexane 2000 IU (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 05 februar 1990  
Klexane 4000 IU (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 05 februar 1990  
Klexane 6000 IU (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 05 februar 1990  
Klexane 8000 IU (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 05 februar 1990  
Klexane 10 000 IU (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 05 februar 1990  
Klexane 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 19 desember 2000  
Klexane 15 000 IU (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 19 desember 2000  
  
Klexane 30 000 IU (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske, oppløsning: 06 november 1997

## **10. OPPDATERINGSDATO**

07.01.2022