

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

10.000 a.e./ml (100 mg/ml) stungulyf, lausn:

- Klexane 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
- Klexane 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
- Klexane 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
- Klexane 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
- Klexane 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
- Klexane 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Áfylltar sprautur:

2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparinnatríum 2.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 20 mg) í 0,2 ml af vatni fyrir stungulyf

4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparinnatríum 4.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 40 mg) í 0,4 ml af vatni fyrir stungulyf

6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparinnatríum 6.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 60 mg) í 0,6 ml af vatni fyrir stungulyf

8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparinnatríum 8.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 80 mg) í 0,8 ml af vatni fyrir stungulyf

10.000 a.e. (100 mg)/1 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparinnatríum 10.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 100 mg) í 1,0 ml af vatni fyrir stungulyf

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Fjölskammta hettuglös:

30.000 a.e. (300 mg)/3 ml

Hvert fjölskammta hettuglas inniheldur enoxaparinnatríum 30.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 300 mg) + 45 mg benzýlalkóhól í 3,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

Hjálparefni með þekkta verkun: benzýlalkóhól.

Lyfið inniheldur 15 mg benzýlalkóhól í hverjum ml. Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Enoxaparinnatríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín-benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð svína.

3. LYFJAFORM

Áfyllt sprauta

Stungulyf, lausn í áfylltum sprautum.

Fjölskammta hettuglas

Stungulyf, lausn

Tær, litlaus til gulleit lausn, pH-gildi 5,5–7,5

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Klexane er ætlað fullorðnum:

- Sem fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegasjúkdómi hjá skurðsjúklingum í meðaláhættu og í mikilli áhættu, sérstaklega við bæklunar- eða almenna skurðaðgerð þ.m.t. skurðaðgerð vegna krabbameins.
- Sem fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómum hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm (eins og bráða hjartabilun, öndunarbílun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegareka.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Til framlengdrar meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna og sem fyrirbyggjandi meðferð við endurkomu þeirra hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
 - Meðferð á hvikulli hjartaöng (unstable angina) og hjartadrepri án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
 - Til meðferðar á bráðu hjartadrepri með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eiga að fara á lyfjameðferð og þeim sem fara í kransæðavíkkun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegasjúkdómi hjá skurðsjúklingum í meðaláhættu og í mikilli áhættu

Einstaklingsbundna hættu á bláæðasega er hægt að meta með gilduðu lagskiptu áhættulíkani.

- Hjá sjúklingum sem eru í meðalhættu á bláæðasega er ráðlagður skammtur af enoxaparinnatríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparinnatríums fyrir aðgerð (2 klst. fyrir skurðaðgerð) 2.000 a.e. (20 mg) reyndist örugg og árangursrík í meðaláhættusamri skurðaðgerð.
Hjá sjúklingum í meðalhættu á að halda meðferð með enoxaparinnatríum áfram í minnst 7-10 daga óháð bata (t.d. fótaferð). Fyrirbyggjandi meðferð á að halda áfram þar til hreyfigeta sjúklings er ekki skert að ráði.
- Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasega er ráðlagður skammtur enoxaparinnatríums 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð. Best er að byrja lyfjagjöf 12 klst. fyrir skurðaðgerð. Ef þörf er á að hefja fyrirbyggjandi gjöf enoxaparinnatríums fyrir en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða frestaðrar bæklunarskurðaðgerðar), skal gefa seinustu inndælinguna eigi síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.
 - Hjá sjúklingum sem eiga að gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka við fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
 - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegareki sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka við fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegareka hjá sjúklingum á lyfjameðferð

Ráðlagður skammtur enoxaparinnatríums er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð. Meðferð með enoxaparinnatríum er ákveðin í minnst 6 til 14 daga óháð bata (t.d. fótaferð). Ávinningur meðferðarinnar hefur ekki verið staðfestur lengur en við 14 daga meðferð.

Meðferð við djúpbláæðasega og blóðsegareka til lungna

Enoxaparinnatríum má gefa undir húð annaðhvort með inndælingu einu sinni á dag með 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) eða með inndælingu tvisvar á dag með 100 a.e./kg (1 mg/kg).

Læknirinn velur meðferðina samkvæmt einstaklingsbundnu mati þ.m.t. hættu á bláæðasega og blæðingarhættu. Skammta 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag skal nota hjá sjúklingum án flókins sjúkdóms í lítilli hættu á að bláæðasegi komi aftur fram. Skammta 100 a.e./kg (1 mg/kg) tvisvar á dag skal nota hjá öllum öðrum sjúklingum t.d. þeim sem eru í yfirþyngd, sjúklingum með blóðsegarek til lungna með einkennum, með krabbamein, með endurkomu bláæðasega eða með nálægan bláæðasega (vena iliaca).

Meðferð með enoxaparinnatríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparinnatríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við framlengda meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna og við fyrirbyggjandi meðferð við endurkomu þeirra hjá sjúklingum með virkt krabbamein, skulu læknar meta vandlega einstaklingsbundna hættu á segareki og blæðingum.

Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg), gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og í kjölfarið er 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð í allt að 6 mánuði. Ávinning samfelldrar meðferðar með segavarnarlyfjum skal endurmeta eftir 6 mánaða meðferð.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun:

Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparinnatríum.

Hjá sjúklingum í mikilli blæðingarhættu á að minnka skammtinn í 50 a.e./kg (0,5 mg/kg) fyrir tvo æðaleggi eða 75 a.e./kg (0,75 mg/kg) fyrir einn æðalegg.

Við blóðskilun á að gefa enoxaparinnatríum í slagæðarlegg hringrásarinnar við upphaf meðferðarinnar. Þessi skammtur nægir oftast fyrstu 4 klst. skilunar. Ef fíbrín myndast hins vegar t.d. ef blóðskilunin tekur lengri tíma en venjulega má gefa 50 a.e. til 100 a.e./kg (0,5 til 1 mg/kg) til viðbótar.

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum sem fá enoxaparinnatríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

Brátt kransæðaheilkenni: meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepri með ST-hækkun

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparinnatríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með blóðflöguhemjandi lyfi. Meðferð á að viðhalda í minnst 2 daga og halda áfram þar til klínísku jafnvægi er náð. Venjuleg meðferðarlengd er 2 til 8 dagar. Mælt er með notkun asetýlsalicýlsýru hjá sjúklingum sem mega nota asetýlsalicýlsýru þar sem upphafshleðsluskammtur til inntöku er 150–300 mg (hjá þeim sem hafa ekki fengið asetýlsalicýlsýru áður) og viðhaldsskammtur 75–325 mg/dag til lengri tíma óháð meðferðaráætlun.
- Við meðferð á bráðu hjartadrepri með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparinnatríums stakur skammtur í bláæð (bolus) 3.000 a.e. (30 mg) ásamt 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð sem fylgt er eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti (þar sem tveir fyrstu skammtarnir undir húð eru að hámarki 10.000 a.e. (100 mg) hvor um sig). Viðeigandi blóðflöguhemjandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku á að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður fyrir.

Þegar lyfið er gefið samhliða segaleysandi lyfjum (bæði þau sem eru fíbrín-sértæk og ekki fíbrín-sértæk) á að gefa enoxaparin á tímabilinu 15 mínútum fyrir og 30 mínútum eftir upphaf fíbrínleysandi meðferðar.

- Skammtar fyrir sjúklinga ≥ 75 ára sjá kaflann „Aldraðir“.
- Hjá sjúklingum sem gangast undir kransæðavíkkun, ef síðasti skammtur enoxaparinnatríums var gefinn innan 8 klst. fyrir blástur þarf ekki að gefa viðbótarskammt. Ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur á að gefa 30 a.e./kg (0,3 mg/kg) stakan skammt í bláæð.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparinnatríums hjá börnum.

Fjölskammta hettuglós innihalda benzýlalkóhól

Klexane inniheldur benzýlalkóhól og ekki má nota það hjá nýburum og fyrirburum (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta hjá öldruðum nema ef nýrnastarfsemi er skert (sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir og 4.4).

Við meðferð á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára má ekki hefja meðferð með stökum skammti í bláæð. Hefja á meðferð með 75 a.e./kg (0,75 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti (hámark 7.500 a.e. (75 mg) undir húð í fyrstu tveimur skömmtunum, hvorum fyrir sig, og síðan 75 a.e./kg (0,75 mg/kg) undir húð í næstu skömmtum eftir það).

Fyrir skammta hjá öldruðum með skerta nýrnastarfsemi, sjá „Skert nýrnastarfsemi“ hér á eftir og kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.1 og 5.2) og gæta skal varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2)

- Alvarlega skert nýrnastarfsemi
Enoxaparinnatríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) vegna þess að upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hópi fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [15-30] ml/mín.:

Ábending	Skammtar
Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi	2.000 a.e. (20 mg) undir húð einu sinni á dag
Meðferð við djúpbláæðasega og blóðsegreki til lungna	100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð einu sinni á dag
Framlengd meðferð við djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna hjá sjúklingum með virkt krabbamein	100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð einu sinni á dag
Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar	100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð einu sinni á dag
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (sjúklingar yngri en 75 ára)	1 x 3.000 a.e. (30 mg) stakur skammtur í bláæð ásamt 100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð og síðan 100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð á 24 klst. fresti
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (sjúklingar eldri en 75 ára)	Enginn stakur skammtur í bláæð, 100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð og síðan

100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð á 24 klst. fresti
--

Ráðlagðar breytingar á skömmtum eiga ekki við um ábendingu varðandi blóðskilun.

- Meðalskert og vægt skert nýrnastarfsemi

Enda þótt ekki sé mælt með breytingum á skömmtum hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.) er náð klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Klexane á ekki að gefa í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, við framlengda meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar á að gefa enoxaparinnatríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepri með ST-hækkun á að hefja meðferð með einum stökum skammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segamyndun í hringrás utan líkamans meðan á blóðskilun stendur er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Áfyllta einnota sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fái af lyfinu.

- Gjöf undir húð, inndælingartækni:

Best er að gefa inndælinguna þegar sjúklingur liggur útaf. Gefa á enoxaparinnatríum með inndælingu djúpt undir húð.

Ekki á að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til að hindra að hluti af lyfinu fari forgörðum þegar áfylltu sprauturnar eru notaðar. Þegar nauðsynlegt er að aðlaga það magn lyfs sem á að nota út frá líkamsþyngd á að nota kvörðuðu áfylltu sprautuna til að ná því magni sem þarf með því þrýsta umframmagni út fyrir inndælingu. Nauðsynlegt er að vera meðvitaður um að í sumum tilvikum er ekki mögulegt að ná fram nákvæmum skammti vegna kvarða sprautunnar og í þeim tilvikum á að námunda magnið upp að næstu tölu.

Lyfinu á að sprauta til skiptis vinstra og hægra megin á kviðsvæði.

Stinga á allri nálinni á kaf lóðrétt í húðfellingu, sem myndast þegar haldið er varlega utan um húðina með þumalfingri og vísifingri. Ekki á að sleppa taki á húðfellingunni fyrr en inndælingu er að fullu lokið. Stungustaðinn má ekki nudda eftir lyfjagjöf.

Athugið að áfylltu sprauturnar eru með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar.

Ef sjúklingur sér sjálfur um lyfjagjöfina á að segja honum að fylgja leiðbeiningunum í fylgiseðlinum sem er í pakkningu lyfsins.

- Stakur skammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepri með ST-hækkun):

Meðferð við bráðu hjartadrepri með ST-hækkun á að hefja með einum stökum skammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.

Við inndælingu í bláæð má nota fjölskammta hettuglas eða áfyllta sprautu.

Enoxaparinnatríum á að gefa um bláæðarlegg. Ekki má blanda því saman við önnur lyf eða gefa samhliða öðrum lyfjum. Til að koma í veg fyrir að enoxaparinnatríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með riflegu magni af saltvatni eða glúkósalausn fyrir og á eftir

gjöf staks skammts af enoxaparinnatríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparinnatríum má með öruggum hætti gefa með venjulegri saltvatnslausn (0,9%) eða 5% glúkósa í vatni.

- Fyrir stakan upphafsskammt 3.000 a.e. (30 mg)

Fyrir 3.000 a.e. (30 mg) stakan upphafsskammt (bolus) er notuð kvörðuð áfyllt sprauta og umframmagni er þrýst út til að aðeins verði 3.000 a.e. (30 mg) eftir í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

- Stakur viðbótarskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur

Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa stakan viðbótarskammt 30 a.e./kg (0,3 mg/kg) í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.

Til að vera viss um að nákvæmni sé gætt við inndælingu lítills magns er mælt með að þynna lyfið í 300 a.e./ml (3 mg/ml).

Til þess að ná fram 300 a.e./ml (3 mg/ml) lausn er ráðlagt að nota 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparinnatríum í áfylltri sprautu og 50 ml innrennslispoka (þ.e. venjulega saltvatnslausn (0,9%) eða 5% glúkósa í vatni) samkvæmt eftirfarandi:

30 ml eru dregnir úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparinnatríum í 20 ml sem eftir eru í pokanum. Blanda á innihaldi pokans varlega. Síðan er það magn sem á að nota dregið upp í sprautu til að gefa í bláæðarlegg.

Þegar þynningu er lokið má reikna það magn sem á að nota til inndælingar samkvæmt eftirfarandi jöfnu [magn þynntu lausnarinnar (ml) = Þyngd sjúklings (kg) x 0,1] eða nota töfluna hér á eftir. Mælt er með að þynningin sé gerð rétt fyrir notkun.

Magn til inndælingar í bláæðarlegg eftir þynningu í 300 a.e. (3 mg/ml)

Þyngd [Kg]	Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)		Magn til inndælingar að lokinni þynningu í endanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)
	a.e.	[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

- Inndæling í slagæðarlegg:
Enoxaparin er gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar til að koma í veg fyrir segamyndun í utanlíkamablóðrás meðan á blóðskilun stendur

Skipti milli meðferðar með enoxaparinnatríum og segavarnarlyfjum til inntöku

- *Skipti milli meðferðar með enoxaparinnatríum og K-vítamínhemla*
Auka verður klínískt eftirlit og blóðrannsóknir [prótrómbíními tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamínhemla.
Vegna þess að bið er á að K-vítamínhemlar nái hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparinnatríum áfram með föstum skammti eins lengi og nauðsyn krefur til þess að viðhalda INR innan þeirra klínísku marka sem óskað er eftir samkvæmt ábendingunni, í tveimur prófum í röð. Hjá sjúklingum sem eru á K-vítamínhemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparinnatríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klínískt mörk.

- *Skipti milli meðferðar með enoxaparinnatríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun*
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparinnatríum á að hætta notkun þess og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparinnatríums samkvæmt skammtaáætlun fyrir segavarnarlyf til inntöku með beina verkun.
Hjá sjúklingum sem þegar fá segavarnarlyf til inntöku með beina verkun á að gefa fyrsta skammt enoxaparinnatríums næst þegar á að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Gjöf við mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu

Ákveði læknir að gefa segavarnarlyf í sambandi við mænu-/utanbastsdeyfingu/verkjastillingu eða mænuástungu er náð eftirlit með taugum ráðlagt vegna hættu á margúl í mænu/utanbasti (sjá kafla 4.4).

- *Við skammta sem notaðir eru fyrirbyggjandi*

A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparinnatríums í fyrirbyggjandi skömmtum og þar til nál eða æðalegg er komið fyrir.

Við samfellda lyfjagjöf á álíka langur tími að líða a.m.k. 12 klst. áður en leggurinn er fjarlægður.

Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun [15-30] ml/mín. má hugsanlega tvöfalda tímenn í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.

Notkun enoxaparinnatríums 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Við meðferðarskammta*

A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparinnatríums í ráðlögðum skömmtum og þar til nál eða æðalegg er komið fyrir (sjá einnig kafla 4.3).

Við samfellda lyfjagjöf á álíka langur tími að líða a.m.k. 24 klst. áður en leggurinn er fjarlægður.

Hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun [15-30] ml/mín. má hugsanlega tvöfalda tímenn í minnst 48 klst. án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.

Sjúklingar sem fá lyfjagjöf tvisvar á dag (þ.e. 75 a.e./kg (0,75 mg/kg) tvisvar á dag eða

100 a.e./kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) eiga að sleppa seinni enoxaparinnatríum skammtinum til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímamarki og þessi seinkun er ekki trygging fyrir því að hægt sé að koma í veg fyrir margúl í mænu/utanbasti.

Einnig á að hugleiða að nota ekki enoxaparinnatríum fyrr en minnst 4 klst. eftir mænu-

/utanbastsástungu eða eftir að leggurinn hefur verið fjarlægður. Seinkunin á að byggjast á mati á ávinningi og áhættu með hættu á bláæðasega og hættu á blæðingu í huga í sambandi við aðgerðina og áhættupætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparinnatríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparinnatríum, heparíni eða afleiðum þess þ.m.t. léttheparíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT, heparin-induced thrombocytopenia) innan síðustu 100 daga eða þegar mót efni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar mikil blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýlegt blæðingarslag, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, æðaflekjur, æðagúlpar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparinnatríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

Fjölskammta hettuglös innihalda benzýlalkóhól

- Ofnæmi fyrir benzýlalkóhól
- Þar sem þau innihalda benzýlalkóhól (sjá kafla 6.1) má ekki nota enoxaparinnatríum í fjölskammta hettuglösnum hjá nýburum og fyrirburum (sjá kafla 4.4. og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

• *Almennt*

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparinnatríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína.

Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindapungji, sértæk and-Xa- og and-IIa virkni, einingar, skammtar ásamt verkun og öruggi er mismunandi. Þetta leiðir til mismunandi lyfjahvarfa og líffræðilegrar virkni tengdum þeim (t.d. and-trombínvirkni og milliverkanir við blóðflögur).

Gefa skal notkunarleiðbeiningum sérstakan gaum og nauðsynlegt er að fylgja þeim fyrir hvert einstakt lyf.

- *Saga um blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)*

Notkun enoxaparinnatríum hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns síðustu 100 daga eða þegar mótefni í blóði er frábending (sjá kafla 4.3). Mótefni í blóði geta verið viðvarandi í nokkur ár.

Enoxaparinnatríum á að nota með ýrtruðu varúð hjá sjúklingum með sögu um blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar) án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparinnatríums í þeim tilvikum má aðeins taka eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu og þegar meðferð með öðru en heparíni hefur verið hugleidd (t.d. danaparoinnatríum eða lepirudin).

- *Eftirlit með blóðflagnafjölda*

Hjá krabbameinssjúklingum með blóðflögur innan við 80 g/l þarf að íhuga meðferð með segavarnarlyfjum í hverju tilviki fyrir sig og mælt er með nánu eftirliti.

Hætta á mótefnatengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparinnatríum.

Hætta á blóðflagnafæð af völdum heparíns er meiri hjá sjúklingum eftir aðgerð og aðallega eftir hjartaskurðaðgerð og hjá sjúklingum með krabbamein.

Því er ráðlagt að mæla blóðflagnafjölda áður en meðferð með enoxaparinnatríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Ef klínísk einkenni benda til blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða bráðaofnæmislík viðbrögð í meðferðinni) á að gera blóðflagnatalningu. Sjúklingar verða að vera meðvitaðir um að þessi einkenni geta komið fram og í þeim tilvikum á að upplýsa heimilislækninn um það.

Ef marktæk fækkun blóðflagna er staðfest (30 til 50% frá upphaflegu gildi) á tafarlaust að stöðva meðferð með enoxaparinnatríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmedferð sem inniheldur ekki heparín.

- *Blæðingar*

Eins og við á um önnur segavarnarlyf getur blæðing komið fram hvar sem er. Ef það gerist á að kanna upptök blæðinganna og hefja viðeigandi meðferð.

Eins og við meðferð með öðrum segavarnarlyfjum á að gæta varúðar við notkun enoxaparinnatríums þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

- skerta blæðingarstöðvun
- sögu um magasár
- nýlegt blóðþurrðarheillaslag
- alvarlegan slagæðaháþrýsting
- nýlegan sjónukvilla af völdum sykursýki
- tauga- eða augnskurðaðgerð
- samhliðanotkun lyfja sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun (sjá kafla 4.5).

- *Rannsóknaniðurstöður*

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegareki hefur enoxaparinnatríum hvorki marktæk áhrif á blæðingartíma né stöðluð blóðstorkupróf og hefur ekki áhrif á samloðun blóðflagna eða bindingu fíbrínógens við blóðflögur.

Við stærri skammta getur orðið aukning á aPTT (activated partial thromboplastin time) og ACT (activated clotting time). Aukning á aPTT og ACT er ekki í línulegu samhengi við aukin segavarnaráhrif enoxaparinnatríums. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparinnatríums.

- *Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga*

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparinnatríums í ráðlögðum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3). Greint hefur verið frá blæðingum í margúl í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliðanotkun enoxaparinnatríums og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparinnatríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð, við samhliðanotkun annarra lyfja sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun eins og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), við áverka við utanbastsstungur eða endurteknar utanbasts- eða mænuástungur eða hjá sjúklingum með sögu um skurðaðgerð á mænu eða við vansköpun á mænu.

Til að draga úr hugsanlegri hættu á blæðingum í tengslum við gjöf enoxaparinnatríums samhliða utanbasts- eða mænudeyfingu/verkjastillingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparinnatríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparinnatríums eru lítil, þó er nákvæm tímasetning þar til minnstu segavarnaráhrifum fyrir hvern sjúkling er náð, ekki þekkt. Enn frekar þarf að vera á varðbergi hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun [15 -30 ml/mín.] vegna þess að brotthvarf enoxaparinnatríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef lækurinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu/verkjastillingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum teiknum og einkennum frá taugakerfi, svo sem verkjum niður eftir hrygg, truflun á skyn- og hreyfitaugum (tilfinningaleysi eða máttleysi í fótleggjum) eða vanstarfsemi í þörmum og/eða þvagblöðru. Sjúklingum skal bent á að þeir þurfi strax að láta lækurinn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum teiknum eða einkennum. Ef grunur er um margúl við mænu þarf að greina slíkt þegar í stað og hefja meðferð þ.m.t. hugleiða þrýstingsminnkun á mænu jafnvel þótt slík meðferð komi ekki í veg fyrir eða geri afturkræf áhrif á taugar.

- *Húðdrep/húðnetjubólga*

Greint hefur verið frá húðdrepum og æðabólgu í húð við notkun léttheþaríns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

- *Kransæðavíkkun (percutaneous coronary revascularisation procedures)*

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepum án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepum með ST- hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparinnatríum skammta nákvæmlega. Mikilvægt er að stöðva blæðingu á stungustað eftir kransæðavíkkun. Ef stungustað er lokað með saumi má fjarlægja slönguslíðrið strax. Ef notaður er þrýstingur á ekki að fjarlægja slönguslíðrið fyrir en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparinnatríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparinnatríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrir en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

- *Bráð hjartapelsbólga með sýkingu*

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartapelsbólgu með sýkingu vegna hættu á heilablæðingu. Ef notkun við þessar aðstæður eru talin nauðsynleg verður að taka ákvörðun eftir vandlegt einstaklingsbundið mat á ávinningi og áhættu.

- *Gervihjartalokur*

Notkun enoxaparinnatríums sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum segamyndunar í gervihjartalokum hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparinnatríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun. Truflandi þættir m.a. undirliggjandi sjúkdómur og ónógar klínískar upplýsingar takmarka mat á þessum tilvikum. Nokkur þessara tilvika voru hjá barnshafandi konum þar sem segamyndun leiddi til dauða bæði hjá móður og fóstri.

- *Barnshafandi konur með gervihjartalokur*

Notkun enoxaparinnatríums sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparinnatríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á segamyndun, mynduðust segar hjá tveimur af átta konum sem stífluðu lokurnar og ollu dauða bæði móður og fósturs. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið skýrt frá einstaka tilvikum um segamyndun í gervihjartalokum hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparinnatríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun. Barnshafandi konur með gervihjartalokur geta verið í aukinni hættu á segamyndun.

- *Aldraðir*

Aukin blæðingahneigð hefur ekki sést hjá öldruðum þegar fyrirbyggjandi skammtar eru notaðir. Við meðferðarskammta getur verið meiri hættu á blæðingum hjá öldruðum sjúklingum (einkum hjá 80 ára og eldri). Mælt er með nánu klínísku eftirliti og hugleiða mætti skammtaminnkun hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem fengu meðferð við bráðu hjartadrepum með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

- *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparinnatríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með því að mæla and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2). Enoxaparinnatríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) vegna þess að upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hópi fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans meðan á blóðskilun stendur. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-30 ml/mín.) er ráðlagt að aðlaga meðferðarskammta og fyrirbyggjandi skammta, vegna þess að útsetning fyrir enoxaparinnatríum er marktækt aukin (sjá kafla 4.2). Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.).

- *Skert lifrastarfsemi*

Enoxaparinnatríum á að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi vegna aukinnar hættu á blæðingum. Skammtaaðlögun sem byggist á eftirliti með and-Xa gildi er óáreiðanleg hjá sjúklingum með skorpulífur og er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.2).

- *Lítill líkamsþyngd*

Þegar notaðir hafa verið fyrirbyggjandi skammtar (sem ekki hefur verið breytt í samræmi við líkamsþyngd) hjá léttum konum (<45 kg) og léttum körlum (<57 kg) hefur sést aukin útsetning fyrir enoxaparinnatríum, en það getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum. Því er mælt með nánu klínísku eftirliti með þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

- *Sjúklingar í ofþyngd*

Sjúklingar í ofþyngd eru í aukinni hættu á segareka. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI > 30 kg/m²) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna segareks.

- *Blóðkalíumhækkun*

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetna sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

- *Rekjanleiki*

Léttheparín eru líftæknilyf. Til þess að auka rekjanleika léttheparína er mælt með að heilbrigðistarfsmenn skrái í sjúkraskrána heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

- *Natríum*

Fyrir sjúklinga sem fá stærra skammta en 210 mg/dag þá inniheldur lyfið meira en 24 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 1,2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

- *Bráð útbreidd graftarútpot*

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútpot (e. acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)) með tíðni ekki þekkt í tengslum við meðferð með enoxaparíni. Við ávísun lyfsins skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og hafa náð eftirlit með þeim hvað varðar húðviðbrögð. Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara viðbragða skal samstundis hætta notkun enoxaparíns og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

Fjölskammta hettuglós innihalda benzýlalkóhól

- *Benzýlalkóhól*

Gjöf lyfja sem innihalda benzýlalkóhól, sem rotvarnarefni, handa fyrirburum hefur verið tengd andkafaheilkenni, „Gaspung heilkenni“, sem er lífshættulegt (sjá kafla 4.3). Benzýlalkóhól getur einnig valdið eitrunarviðbrögðum og bráðaofnæmislíkum viðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára. Ekki er þekkt hvert lágmarksmagn benzýlalkóhóls er sem getur valdið eitrun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðanotkun er ekki ráðlögð:

- *Lyf sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun (sjá kafla 4.4)*

Mælt er með því að meðferð með nokkrum lyfjum sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun sé hætt áður en meðferð með enoxaparinnatríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náð klínískt eftirlit með enoxaparinnatríum og fylgjast náð með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.

Þetta á við um eftirfarandi lyf:

- Salísýlöt til altækrar notkunar, asetýlsalisýlsýra í bólgueyðandi skömmtum og önnur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) þ.m.t. ketorolac,
- Önnur segasundrandi lyf (t.d. alteplasi, reteplasi, streptokinasi, tenecteplasi, urokinasi) og segavarnarlyf (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun:

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparinnatríum:

- *Önnur lyf sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun t.d.:*
 - Lyf sem hamla blóðflagnasamloðun þ.m.t. asetýlsalicýlsýra í skömmtum sem hamla blóðflagnasamloðun (verndandi fyrir hjarta), clopidogrel, ticlopidin og glycoprotein IIb/IIIa hemlar ætlaðir við bráðu kransæðaheilkenni vegna blæðingarhættu,
 - Dextran 40,
 - Sykursterar til altækrar notkunar.

- *Lyf sem hækka kalíumgildi:*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samhliða enoxaparinnatríum að viðhöfðu nánu klínísku eftirliti og eftirliti með rannsóknagildum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar vísbendingar eru um að enoxaparinnatríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til eiturvekana eða vanskapandi áhrifa á fóstur (sjá kafla 5.3).

Dýrarannsóknir sýna að enoxaparín berst aðeins óverulega yfir fylgju.

Enoxaparinnatríum á aðeins að nota á meðgöngu ef lækurinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náíð með konum á meðgöngu sem fá enoxaparinnatríum með tilliti til vísbendinga um blæðingar eða of mikla blóðþynningu og þær á að vara við blæðingarhættu. Í heildina sýna niðurstöður að ekkert bendi til aukinnar blæðingarhættu, blóðflagnafæðar eða beingisnunar að teknu tillit til hættu hjá konum sem ekki eru barnshafandi, fyrir utan það sem hefur komið fram hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur (sjá kafla 4.4).

Ef utabastsdeyfiing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparinnatríum (sjá kafla 4.4).

Fjölskammta hettuglós innihalda benzýlalkóhól

Vegna þess að benzýlalkóhól getur farið yfir fylgju er mælt með notkun lyfjaforms sem inniheldur ekki benzýlalkóhól.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparín skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparíns eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög líttill. Frásög enoxaparinnatríums eftir inntöku er ólíklegt. Klexane má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparinnatríums á frjósemi liggja ekki fyrir. Engin áhrif komu fram í frjósemisrannsóknum á dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enoxaparinnatríum hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparinnatríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparinnatríum í klínískum rannsóknum. Þ. á m. eru 1.776 sjúklingar sem eru í hættu á að fá segareksfylgikvilla og fengu fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir bæklunarskurðaðgerð eða skurðaðgerð á kvið, 1.169 sjúklingar á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm með mjög skerta hreyfigetu sem fengu fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega, 559 vegna meðferðar á djúpbláæðasega með eða án blóðsegareks til lungna, 1.578 vegna meðferðar á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparinnatríums í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparinnatríums var 4.000 a.e. (40 mg) undir húð einu sinni á dag vegna fyrirbyggjandi meðferðar við djúpbláæðasega í kjölfar skurðaðgerðar eða hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm með mjög skerta hreyfigetu. Við meðferð á djúpbláæðasega með eða án blóðsegareks til lungna fengu sjúklingar enoxaparinnatríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) undir húð einu sinni á dag. Í klínísku rannsóknunum á meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (non-Q-wave) var skammturinn 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti og í klínísku rannsókninni á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun var skammtur enoxaparinnatríums 3.000 a.e. (30 mg) stakur skammtur í bláæð sem fylgt var eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti.

Í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá blæðingar, blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4 og „Lýsingu á völdum aukaverkunum“ hér á eftir).

Öryggi enoxaparíns við framlengda meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútpot (e. acute generalized exanthematous pustulosis) í tengslum við meðferð með enoxaparíni (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aðrar aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og sem greint var frá eftir markaðssetningu (* á við aukaverkanir sem hafa komið fram eftir markaðssetningu) er lýst hér á eftir. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

- Algengar: Blæðingar, blóðleysi vegna blæðinga*, blóðflagnafæð, blóðflagnafjölgun
- Mjög sjaldgæfar: Rauðkyrningafjölgun*, tilvik ónæmis-ofnæmis blóðflagnafæðar með bláæðasega; fylgikvillar nokkurra segrekstilvika var líffæradrep eða blóðþurrð í útlím (sjá kafla 4.4).

Ónæmiskerfi

- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð þ.m.t. lost*

Taugakerfi

- Algengar: Höfuðverkur*

Æðar

- Mjög sjaldgæfar: Margúll í mænu* (neuraxial haematoma). Þessi viðbrögð hafa valdið misalvarlegum taugaskaða þ.m.t. langtíma eða viðvarandi lömum (sjá kafla 4.4)

Lifur og gall

- Mjög algengar: Aukning lifrarendisíma (aðallega transamínasa > 3 föld eðlileg efri mörk)
- Sjaldgæfar: Lifrarfrumuskemmd*
- Mjög sjaldgæfar: Gallteppulifrarskaði*

Húð og undirhúð

- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með blöðrum
- Mjög sjaldgæfar: Hármisur*, æðabólga í húð*, húðdrep* yfirleitt á stungustað (þetta hefur yfirleitt komið í kjölfar purpura eða roðanabba (erythematous plaques) ífarandi og sársaukafullt). Hnúðar á stungustað* (bólguhnúðar, ekki blöðrum með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútpot.

Stoðkerfi og bandvefur

- Mjög sjaldgæfar: Beingisnun* eftir langtímameðferð (lengur en í 3 mánuði)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

- Algengar: Margúll á stungustað, verkur á stungustað, önnur viðbrögð á stungustað (bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur, viðbrögð)
- Sjaldgæfar: Staðbundin erting, húðdrep á stungustað

Rannsóknaniðurstöður

- Mjög sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun*(sjá kafla 4.4 og 4.5)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingar

Þetta voru m.a. alvarlegar blæðingar sem greint var frá hjá í mesta lagi 4.2% sjúklinga (skurðsjúklingar). Nokkur þessara tilvika voru banvæn. Hjá skurðsjúklingum voru blæðingar taldar alvarlegar: (1) ef blæðingin olli marktæku klínísku atviki eða (2) ef henni fylgdi hemóglóbínlækkun

≥2 g/dl eða blóðgjöf sem fól í sér 2 eða fleiri einingar blóðafurða. Blæðingar aftan lífhimnu (retroperitoneal) og blæðingar innan höfuðkúpu voru alltaf taldar alvarlegar. Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf getur blæðing orðið ef áhættuþættir tengdir blæðingum eru til staðar eins og t.d. vefrænar skemmdir sem getur blætt úr, íhlutandi aðgerðir eða samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blæðingarstöðvun (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Framlengd meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna hjá sjúklingum með virkt krabbamein	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og hjartadrep án ST-hækkunar (non Q-wave)	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
<i>Blóð og eitlar</i>	<i>Mjög algengar</i> Blæðing^a <i>Mjög sjaldgæfar</i> Blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a	<i>Mjög algengar</i> Blæðing^a <i>Sjaldgæfar</i> Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar^b</i> Blæðing	<i>Algengar</i> Blæðing^a <i>Mjög sjaldgæfar</i> Blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a <i>Sjaldgæfar</i> Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

^a T.d. margúll, flekkblæðing nema við stungustaðinn, margúll ásamt sári, blóð í þvagi, blóðnasir og blæðing í meltingarvegi.

^b tíðni byggð á afturvirkri rannsókn á skrá sem innihélt 3.526 sjúklinga (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4 Eftirlit með blóðflagnafjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Framlengd meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna hjá sjúklingum með virkt krabbamein	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og hjartadrep án ST-hækkunar (non Q-wave)	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
<i>Blóð og eitlar</i>	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^c <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^c <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Tíðni ekki þekkt</i> Blóðflagnafæð	<i>Sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Algengar</i> Blóðflagnafjölgun^c Blóðflagnafæð <i>Koma örsjaldan fyrir</i> Ónæmisofnæmisblóðflagnafæð

^cBlóðflögur aukning>400 g/l

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparinnatríums hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Fjölskammta hettuglös innihalda benzýlalkóhól

Gjöf lyfja, sem innihalda benzýlalkóhól sem rotvarnarefni, handa nýburum hefur verið tengd andkafaheilkenni, „Gasping heilkenni“, sem er lífshættulegt (sjá kafla 4.3).

Benzýlalkóhól getur einnig valdið eitrunarviðbrögðum og bráðaofnæmislíkum viðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtnun enoxaparinnatríums í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparinnatríum frásogist, jafnvel þótt stórir skammtar séu teknir inn.

Meðferð

Hægt er að upphefja segavarnaráhrif með því að gefa prótamín með hægri inndælingu í bláæð. Skammtur prótamíns er háður þeim skammti enoxaparinnatríums sem gefinn var: 1 mg af prótamíni upphafur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparinnatríums ef enoxaparinnatríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparinnatríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennsli fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparinnatríum.

Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparinnatríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa virkni enoxaparinnatríums að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtnum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, heparín-hópurinn, ATC-flokkur: B01A B05.

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindþunga u.þ.b. 4.500 dalton þar sem segavarnar- og blóðstorkuhamlandi áhrif hefðbundins heparíns hafa verið aðskilin. Virka efni lyfsins er natríumsalt.

In vitro hefur hreinsað enoxaparinnatríum mikla and-Xa virkni (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða andtrombín virkni (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6.

Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli and-trombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparins komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþátta, örvun losunar á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) sem og minnkuð losun á von Willebrand

þætti (vWF) frá æðapeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparinnatríums.

Þegar enoxaparinnatríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknanandi meðferðar getur aPTT lengst um 1,5-2,2-faldan viðmiðunartíma við hámarksvirkni.

Verkun og öryggi

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómum í tengslum við skurðaðgerð

- Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegasjúkdómum eftir bæklunarskurðaðgerð

Í tvíblindri rannsókn á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð var 179 sjúklingum, án bláæðasegasjúkdóms sem fengu upphaflega meðferð með enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) (n=90) einu sinni á dag undir húð eða lyfleysu (n=89) í 3 vikur. Tíðni djúpbláæðasega meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð var marktækt lægri fyrir enoxaparinnatríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.

Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Lyfleysa einu sinni á dag undir húð n (%)
Allir sjúklingar sem fengu framlengda fyrirbyggjandi meðferð	90 (100)	89 (100)
Heildartilvik bláæðasegareks	6 (6,6)	18 (20,2)
Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Nálægur djúpbláæðasegi (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p gildi miðað við lyfleysu =0,008		
#p gildi miðað við lyfleysu =0,537		

Í annarri tvíblindri rannsókn var 262 sjúklingum án bláæðasegasjúkdóms, sem gengust undir mjaðmaskiptaaðgerð og fengu upphaflega meðan á innlögn stóð meðferð með enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) (n=131) einu sinni á dag undir húð eða lyfleysu (n=131) í 3 vikur. Líkt og í fyrri rannsókninni var tíðni bláæðasegareks meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparinnatríum en fyrir lyfleysu, bæði fyrir heildartilvik bláæðasegareks (enoxaparinnatríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34,4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparinnatríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparinnatríumhópnum og lyfleysuhópnum.

- Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð

Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparinnatríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparinnatríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparinnatríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasegareks komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparinnatríum í fjórar vikur eftir skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi dró marktækt úr tíðni sega sem sást við æðamyndatöku miðað við fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparinnatríum í eina viku. Tíðni bláæðasegareks í lok tvíblindra fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparinnatríum hópnum p=0,02. Þessi munur hélst í 3 mánuði [13,8% miðað við 5,5% (n=23 miðað við 9), p=0,01]. Enginn munur var á tíðni blæðinga eða öðrum fylgikvillum á tvíblindra tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

Gert er ráð fyrir að fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm dragi úr skertri hreyfingu

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparinnatríum 2.000 a.e. (20 mg) eða 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð borið saman við lyfleysu í fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mjög takmarkaða hreyfingu meðan þeir voru með bráðan sjúkdóm (skilgreint sem göngufjarlægð <10 metrar í ≤3 daga). Rannsóknin tók til sjúklinga með hjartabilun (NYHA flokkur III eða IV); bráða öndunarbílun eða langvinna öndunarbílun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasegareks (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrra bláæðasegarek, offitu, æðahnúta, hormónameðferð og, langvinna hjarta- eða öndunarbílun).

Alls tóku 1.102 sjúklingar þátt í rannsókninni og 1.073 sjúklingar fengu meðferð. Meðferð var haldið áfram í 6 til 14 daga (miðgildi meðferðarlengdar 7 dagar). Við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammts einu sinni á dag undir húð dró enoxaparinnatríum marktækt úr tíðni bláæðasegareks miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparinnatríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Lyfleysa n (%)
Allir sjúklingar á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Heildartilvik bláæðasegareks (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Nærlægur (proximal) djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Bláæðasegarek= felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem talið er að sé vegna segareks * p gildi miðað við lyfleysu =0,0002			

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasegareks áfram marktækt lægri í enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) hópnum en í lyfleysuhópnum.

Tíðni heildarblæðinga var 8,6% og alvarlegra blæðinga 1,1% í lyfleysuhópnum, 11,7% og 0,3% í enoxaparinnatríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) hópnum.

Meðferð við djúpbláæðasega með eða án blóðsegareks til lungna

Í fjölsetra rannsókn með samhliða hópum með 900 sjúklingum með bráðan djúpbláæðasega í fótum með eða án blóðsegareks til lungna sem voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparinnatríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparinnatríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín stakan skammt í bláæð (5.000 a.e.) sem fylgt var eftir með samfelldu innrennsli (til að ná aPTT (activated partial thromboplastin time) 55 til 85 sekúndur). Alls var 900 sjúklingum slembiraðað í rannsókninni og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarinnatríum (skammtur aðlagður í samræmi við prótrombín tíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparinnatríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparinnatríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarinnatríum var náð. Meðferð með enoxaparinnatríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasegareks (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparinnatríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparinnatríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) tvisvar á dag undir húð n (%)	Heparín meðferð í bláæð aðlöguð að aPTT n (%)
Allir sjúklingar með djúpbláæðasega með eða án blóðsegareks til lungna sem fengu meðferð	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Heildartilvik bláæðasegareks (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Nærlægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
bláæðasegarek (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna) * 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasegareks er: - enoxaparinnatríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5) - enoxaparinnatríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).			

Alvarleg blæðing kom fram hjá 1,7% í enoxaparinnatríumhópnum sem fékk 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag, hjá 1,3% í enoxaparinnatríumhópnum sem fékk 100 a.e./kg (1 mg/kg) tvisvar á dag og hjá 2,1% í heparínhópnum.

Framlengd meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna og fyrirbyggjandi meðferð við endurkomu þeirra hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmarkaðan fjölda sjúklinga er tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasega hjá sjúklingum á meðferð með enoxaparín einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði svipuð og fyrir warfarín.

Áhrif við klíníska notkun voru metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasega með einkennum og virkt krabbamein úr RIETE, fjölpjódlegri skrá sjúklinga með bláæðasega og önnur segavandamál. 3.526 sjúklingar fengu enoxaparín undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu tinzaparín eða dalteparín undir húð. Á meðal þeirra 3.526 sjúklinga sem fengu meðferð með enoxaparíni var 891 sjúklingur meðhöndlaður með 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og með framlengdri meðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu upphafsmeðferð með 1,0 mg/kg tvisvar á dag og framlengda meðferð í allt að 6 mánuði (tvisvar á dag), og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og í kjölfarið 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag - einu sinni á dag) sem framlengda meðferðin í allt að 6 mánuði. Meðal- og miðgildislengd meðferðar fram að meðferðarbreytingu var 17 dagar og 8 dagar, talið í sömu röð. Ekki var marktækur munur á endurkomutíðni bláæðasega milli þessara tveggja meðferðarhópa (sjá töflu), þar sem enoxaparín náði fyrirframskilgreindum viðmiðum þ.e. var ekki lakara, með 1,5 (HR aðlagð samkvæmt viðeigandi skýribreytum 0,817, 95% öryggisbil: 0,499-1,336). Ekki var tölfræðilega marktækur munur á milli þessara tveggja meðferðarhópa með tilliti til hlutfallslegrar áhættu á alvarlegri (banvænni eða ekki banvænni) blæðingu og dauðsfalli af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Niðurstöður um verkun og öryggi úr RIETECAT-rannsókninni

Niðurstaða	Enoxaparin n=3.526	Annað LMWH n=925	Aðlagð áhættuhlutfall enoxaparin / annað LMWH [95% öryggisbil]
Endurkoma bláæðasega	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Alvarleg blæðing	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Minniháttar blæðing	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Heildarfjöldi dauðsfalla	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Yfirlit yfir niðurstöður fyrir hverja meðferðaráætlun sem notuð er í RIETECAT-rannsókninni á meðal þeirra sem luku 6 mánaða meðferð er sýnt hér að neðan:

Tafla. 6 mánaða niðurstöður sjúklinga sem luku 6 mánaða meðferð, með mismunandi meðferðaráætlun

Niðurstöður n (%) (95% öryggisbil)	Enoxaparin allur meðferðar- áætlanir n=1.432	Enoxaparin allar meðferðaráætlanir					EU- heimilúð LMWH n=428
		Enoxaparin einu sinni á dag n=444	Enoxaparin tvisvar á dag n=529	Enoxaparin tvisvar á dag til einu sinni á dag n=406	Enoxaparin einu sinni á dag til tvisvar á dag n=14	Enoxaparin Meira en eitt skipti n=39	
Endurkoma bláæðasega	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%)
Alvarleg blæðing (banvæn og ekki banvæn)	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%)
Minniháttar blæðing sem hefur klínískka þýðingu	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%)
Dauðsfall af hvaða ástæðu sem er	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%)
Dauðsfall tengt banvænu blóðsegareki til lungna eða banvænni blæðingu	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%)

* Öll gögn með 95% öryggisbili

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar

Í stórrí fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps án ST-hækkunar (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparinnatríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óþáttað heparín í bláæð aðlagð með tilliti til aPTT. Sjúklingarnir urðu að hafa fengið meðferð á sjúkrahúsi í a.m.k. 2 daga og mest í 8 daga þar klínísku jafnvægi var náð, eftir kransæðavíkkun/hjáveituaðgerð (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparinnatríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) á degi 14. Þessi lækun á samanlögðum tilvikum viðhélst eftir 30 daga (frá 23,3 til 19,8%; hlutfallsleg áhættuminnkun 15%).

Enginn marktækur munur var á alvarlegum blæðingum þótt blæðingar á stungustað eftir gjöf undir húð væru algengari.

Meðferð við bráðu hjartadrep með ST-hækkun

Í fjölmennri fjölsetra rannsókn var 20.479 sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun, sem uppfylltu öll skilyrði til segaleysandi meðferðar slembiraðað og fengu stakan 3.000 a.e. (30 mg) skammt af enoxaparinnatríum í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óþáttað heparín í bláæð og var skömmtum hagað í samræmi við niðurstöður blóðstorkunarmælinga (aPTT) í 48 klst. Allir sjúklingarnir fengu einnig asetýlsalicýlsýru í a.m.k. 30 daga. Skammtar enoxaparinnatríums voru aðlagaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥75 ára.

Meðferð með inndælingu enoxaparinnatríums undir húð var haldið áfram þar til sjúklingurinn var útskrifaður af sjúkrahúsinu eða í hámark 8 sólarhringa (eftir því hvort gerðist fyrr).

4.716 sjúklingar gengust undir kransæðavíkkun og fengu segavarnar stuðningsmeðferð með blinduðu rannsóknarlyfi. Hjá sjúklingum sem voru á enoxaparinnatríummeðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparinnatríum, meðferðáætlun sem hafði verið hafin í fyrri rannsóknum (engin skipti), þ.e. enginn viðbótarskammtur var gefinn ef síðasti skammtur undir húð var gefinn innan 8 klst. fyrir blástur, en 30 a.e./kg (0,3 mg/kg) stakur skammtur enoxaparinnatríums í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.

Í samanburði við óþáttað heparín dró enoxaparinnatríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrep á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparinnatríumhópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óþáttað heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun ($P<0,001$).

Ávinningur meðferðar með enoxaparinnatríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímamarki hafði hlutfallsleg hætta á endurteknu hjartadrep lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óþáttaðu heparíni ($p<0,001$).

Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparinnatríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrri hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst. Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparinnatríum í samanburði við meðferð með óþáttaðu heparíni hjá þeim sem fóru í kransæðavíkkun innan 30 daga eftir slembiröðun (23% hlutfallsleg áhættuminnkun) og sem voru á lyfjameðferð (15% hlutfallsleg áhættuminnkun, $p=0,27$ varðandi víxlhrif (interaction)).

Tíðni samsetta endapunktsins eftir 30 daga, dauðsföll, endurtekin hjartadrep eða innankúpublæðing (mæling á beinum klínískum ávinningi) var marktækt lægri ($p<0,0001$) í enoxaparinnatríumhópnum (10,1%) en í heparínhópnum (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparinnatríum í vil.

Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri ($p<0,0001$) í enoxaparinnatríumhópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparinnatríumhópnum (0,5%) en heparínhópnum (0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópnum (0,8% í enoxaparinnatríum- hópnum en 0,7% í heparínhópnum).

Jákvæð áhrif enoxaparinnatríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögum hældust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparinnatríums 4.000 a.e. (40 mg) hjá sjúklingum með skorpulifur (Child-Pugh flokkur B-C) vera örugg og virk við að koma í veg fyrir segamyndun í portæð. Hafa þarf í huga að þessar rannsóknir geta haft takmarkanir. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem aukin hættu er á blæðingum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4) og sérstakar rannsóknir á skömmtum hjá sjúklingum með skorpulifur hafa ekki verið gerðar (Child Pugh flokkur A, B eða C).

5.2 Lyfjahvörf

Almennir eiginleikar

Lyfjahvarfabreytur enoxaparinnatríums hafa fyrst og fremst fengist með mælingum á and-Xa virkni í plasma og and-IIa virkni á ráðlögðu skammtabili, eftir stakan skammt og endurtekna gjöf undir húð og eftir stakan skammt í bláæð. Við magnákvörðun á virkni lyfjahvarfa var stuðst við gildaðar amídólýtískar aðferðir.

Frásög

Nýting enoxaparinnatríums eftir inndælingu undir húð þegar mið er tekið af and-Xa virkni er nálægt 100%.

Hægt er að nota mismunandi skammta, lyfjaform og skammtaáætlanir.

Hámarks-and-Xa virkni í plasma næst að meðaltali 3-5 klst. eftir inndælingu undir húð og nær um 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 and-Xa a.e./ml eftir gjöf 2.000 a.e., 4.000 a.e., 100 a.e./kg og 150 a.e./kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) stakra skammta undir húð, talið upp í sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) stakur skammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði byrjunarhámarks-and-Xa gildi sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af gildum við jafnvægi. Jafnvægi næst á öðrum degi meðferðar.

Eftir endurtekna gjöf 4.000 a.e. (40 mg) undir húð einu sinni á dag og 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum næst jafnvægi á öðrum degi, og er útsetningarhlutfallið um 15% hærra að meðaltali en eftir stakan skammt. Eftir endurtekna gjöf 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð tvisvar á dag næst jafnvægi á 3.-4. degi þar sem meðalútsetning er um 65% meiri en eftir stakan skammt og hámarks- og lággildi eru að meðaltali annars vegar um 1,2 og hins vegar um 0,52 a.e./ml.

Magn stungulyfsins og skammtar á bilinu 100-200 mg/ml hefur ekki áhrif á lyfjahvarfabreytur hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Lyfjahvörf enoxaparinnatríums virðast vera línuleg á ráðlögðu skammtabili. Breytileiki hjá hverjum einstaklingi og milli einstaklinga er lítill. Lyfið safnast ekki upp eftir endurtekna gjöf undir húð.

Virkni and-IIa í plasma eftir gjöf undir húð er u.þ.b. 10 sinnum minni en virkni and-Xa.

Meðalhámarks-and-IIa virkni næst u.þ.b. 3 til 4 klst. eftir gjöf undir húð og nær 0,13 a.e./ml eftir endurtekna gjöf 100 a.e./kg (1 mg/kg) tvisvar sinnum á dag og 0,19 a.e./ml eftir endurtekna gjöf 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag.

Dreifing

Dreifingarrúmál enoxaparinnatríums mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparinnatríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í feni með minni sameindapunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Botthvarf

Úthreinsun enoxaparinnatríums er hæg og er úthreinsun and-Xa úr plasma að meðaltali um 0,74 l/klst. eftir gjöf 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) á 6 klst. með innrennsli í bláæð.

Brotthvarf virðist vera í einum fasa og er helmingunartími þess u.þ.b. 5 klst. eftir stakan skammt undir húð til u.þ.b. 7 klst. eftir endurtekna lyfjagjöf.

Úthreinsun virkra efnisbrota (fragments) um nýru er um 10% af gefnum skammti og heildarútskilnaður um nýru af virkum og óvirkum efnisbrotum er um 40% af skammtinum.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Með hliðsjón af greiningum á lyfjahvörfum enoxaparinnatríums eru lyfjahvörf enoxaparinnatríums ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.

Vegna þess að vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparinnatríums hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn sem gerð var á sjúklingum með langt gengna skorpulifur sem fengu enoxaparinnatríum 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag tengdist lækkun á hámarks and-Xa virkni auknum alvarleika skertrar lifrarstarfsemi (metið samkvæmt Child-Pugh flokkun). Lækkunina mátti aðallega rekja til lækkunar ATIII gildis sem afleiðing af minnkaðri framleiðslu ATIII hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Línuleg tengsl eru á milli úthreinsunar and-Xa úr plasma og kreatínínúthreinsunar við jafnvægi sem bendir til þess að úthreinsun enoxaparinnatríums sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítill aukning á virkni and-Xa mæld sem AUC við jafnvægi verður þegar nýrnastarfsemi er vægt skert (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.) og meðalskert (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) eftir gjöf endurtekinnna 4.000 a.e (40 mg) skammta undir húð einu sinni á dag. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) eykst AUC við jafnvægi marktækt að meðaltali um 65% eftir endurtekna gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammts á dag undir húð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðskilun

Lyfjahvörf enoxaparinnatríums virðast svipuð og hjá samanburðarhópi eftir staka 25 a.e., 50 a.e eða 100 a.e /kg (0,25; 0,50 eða 1,0 mg/kg) skammta í bláæð, þó var AUC tvöfalt stærra en hjá samanburðarhópnum.

Líkamsþyngd

Eftir endurtekna gjöf 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) undir húð einu sinni á dag er AUC fyrir and-Xa virkni að meðaltali örlítið hærri við jafnvægi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum í yfirþyngd (líkamsþyngdarstuðull 30-48 mg/m²) samanborið við viðmiðunarhóp í eðlilegri þyngd, en hámarks and-Xa virkni eykst ekki. Þegar skammti hefur verið breytt í samræmi við þyngd er úthreinsun minni hjá einstaklingum í yfirþyngd þegar lyfið er gefið undir húð.

Þegar gefnir voru skammtar sem ekki hafði verið breytt í samræmi við líkamsþyngd kom í ljós að eftir stakan 4.000 a.e. (40 mg) skammt undir húð var útsetning fyrir and-Xa 52% meiri hjá léttum konum (<45 kg) og 27% meiri hjá léttum körlum (<57 kg) í samanburði við viðmiðunarhóp í eðlilegri þyngd (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Engar lyfjahvarfamilliverkanir komu í ljós á milli enoxaparinnatríums og segasundrandi lyfja við samhliðagjöf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Fyrir utan storkuhamlandi áhrif enoxaparinnatríums komu engar vísbendingar fram um aukaverkanir við 15 mg/kg/dag í 13 vikna rannsóknnum á eiturverkunum þar sem lyfið var gefið rottum og hundum undir húð og við 10 mg/kg/dag í 26 vikna rannsóknnum á eiturverkunum þar sem lyfið var gefið rottum og öpum undir húð og í bláæð.

Enoxaparinnatríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músunum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á *in vitro* litningafráviksprófi á eitifrumum úr mönnum og *in vivo* litningafráviksprófi á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á unगाfullum rottum og kanínum með enoxaparinnatríum í skömmtum allt að 30 mg/kg/dag undir húð benda hvorki til vanskapandi áhrifa né eiturverkana á fóstur. Engar vísbendingar komu fram um vansköpunaráhrif eða eiturverkanir á fóstur af völdum enoxaparinnatríums. Enoxaparinnatríum reyndist ekki hafa áhrif á frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum í skömmtum allt að 20 mg/kg/dag undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Áfylltar sprautur

Vatn fyrir stungulyf.

Fjölskammta hettuglös

Benzýlalkóhól

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Lyfinu má ekki blanda saman við önnur lyf.

Inndæling (stakur skammtur) í bláæð (eingöngu til meðferðar við bráðu hjartadrepum með ST-hækkun) Ekki má blanda lyfinu við önnur lyf en þau sem talin eru upp í kafla 4.2.

6.3 Geymsluþol

Áfylltar sprautur

3 ár.

Fjölskammta hettuglös

2 ár.

Eftir að glasið er tekið í notkun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 28 sólarhringa við 25°C.

Frá örverufræðilegum sjónarmiðum má geyma lyfið lengst í 28 sólarhringa við 25°C eftir að glasið er tekið í notkun. Aðrir notkunartímar og -skilyrði eru á ábyrgð notandans.

Þynnt lausn

Þynnta lausn skal nota strax.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði eftir að fjölnota hettuglös eru tekin í notkun.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltar sprautur 10.000 a.e./ml

Klexane 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml, 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml: stungulyf, lausn í áfylltum sprautum (gler af gerð I) með gúmmítappa (klóróbútýl og brómóbútýl) og nál (með sjálfvirku öryggiskerfi ERIS™ eða PREVENTIS™ eða án sjálfvirks öryggiskerfis).

Fæst í pakkningum með 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 áfylltum sprautum og í fjölpakkningum með 9 x 10, 100 x 10 og 200 x 10 áfylltum sprautum.

Klexane 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml, 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml, 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml: stungulyf, lausn í kvörðuðum, áfylltum sprautum (gler af gerð I) með gúmmítappa (klóróbútýl og brómóbútýl) og nál (með sjálfvirku öryggiskerfi ERIS™ eða PREVENTIS™ eða án sjálfvirks öryggiskerfis).

Fæst í pakkningum með 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 áfylltum sprautum og í fjölpakkningum með 3 x 10 og 9 x 10 áfylltum sprautum.

Fjölskammta hettuglös 10.000 a.e./ml

Klexane 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml: 3 ml af stungulyfi, lausn í fjölskammta hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa (klóróbútýl). Fæst í pakkningu með 1, 5 og 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um lyfjagjöf.

Notið aðeins tæra, litlausa til gulleita lausn.

Notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

Áfylltar sprautur:

Áfylltar sprautur eru tilbúnar til notkunar.

Áfylltar sprautur koma með eða án sjálfvirks öryggiskerfis. Hver sprauta er einungis einnota.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

sanofi-aventis Norge AS

Pósthólf 133

1325 Lysaker

Noregur

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Áfylltar sprautur (stungulyf án rotvarnarefnis) 100 mg/ml: MTnr 870238 (IS).

Hettuglös (stungulyf með rotvarnarefni) 100 mg/ml: MTnr 970454 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

Stungulyf 100 mg/ml (án rotvarnarefnis): 1. janúar 1991.

Stungulyf 100 mg/ml (með rotvarnarefni): 14. júlí 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

Stungulyf 100 mg/ml (án rotvarnarefnis): 6. janúar 2011.

Stungulyf 100 mg/ml (með rotvarnarefni): 6. janúar 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. febrúar 2022.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.