VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Inhixa 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling).
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.

- Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
- Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

Brátt kransæðaheilkenni: meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun
Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með

blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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

Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni

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

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. Þegar nauðsynlegt er að aðlaga það magn lyfsins 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 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með venjulegri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (0,9%) eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) 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) enoxaparin natríum 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	**Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)**		**(3 mg/ml)**
[kg]	**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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

- *Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla*

Auka verður klíníska eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klíníska mörk.

- *Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun*

Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*

A.m.k. 12 klst. Án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. Sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. Fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*

A.m.k. 24 klst. Án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(>100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi:*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki

til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.
Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a]	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu**	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **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 er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræg t (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* **Blóðflagnafæð**	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* **Blóðflagnaæð**	*Algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b], **blóðflagnafæð** *Koma örsjaldan fyrir* **Ofnæmisblóðflagna-fæð**

[b] Blóðflögur aukning>400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. Eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. Eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti Iia (and-Iia) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/Iia virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Heildartilvik djúpbláæðasega	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

(%)			
nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega * p gildi miðað við lyfleysu =0,0002			

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna) * 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er: - enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5) - enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).			

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**					**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
		Enoxaparín einu sinni á dag	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	

	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. Fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatíníntúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu

enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. Fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð
Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð, eingöngu fyrir STEMI ábendinguna
Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta

3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,2 ml af lausn í:
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og blárri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítur polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Pakkningar með:
- 1, 2, 6, 10, 20 eða 50 áfyllt(um) sprauta(um)
- 2, 6, 10, 20, 50 eða 90 áfylltum sprautum með nálarvarnar
- 6, 10 eða 20 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 6 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvarnar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar

Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.

- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins (magans). Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

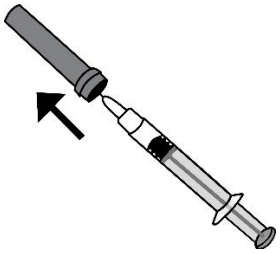
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja á legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

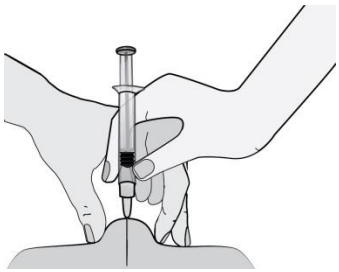


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.

Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn

Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

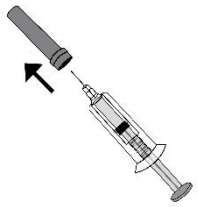
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum, ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

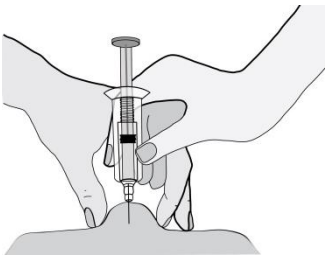


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

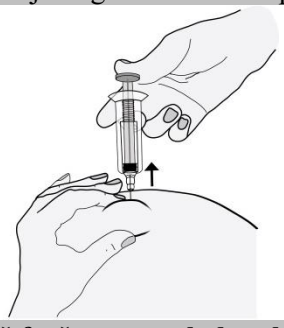
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



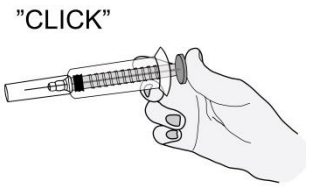
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með UltraSave Passive-nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta UltraSafe Passive nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðuml.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

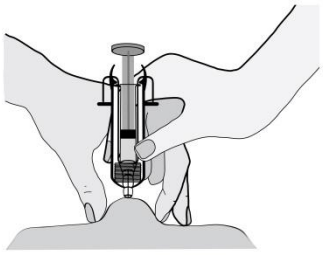
5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

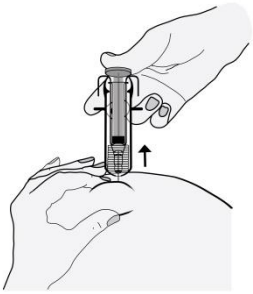
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Sleppið síðan stimplinum og leyfið sprautunni að renna til baka þar til nálin er varin að fullu og læst á sínum stað.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með handvirkri nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta handvirka nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir
slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

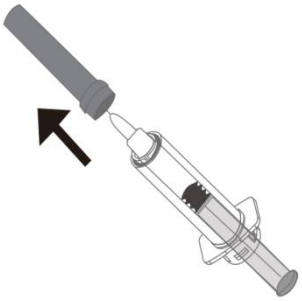
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustóll, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

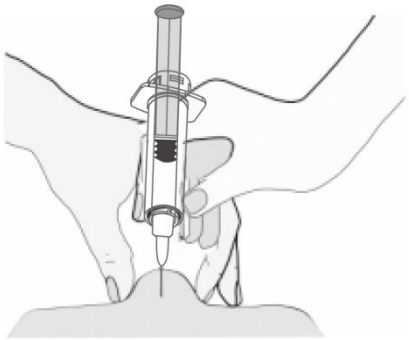


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

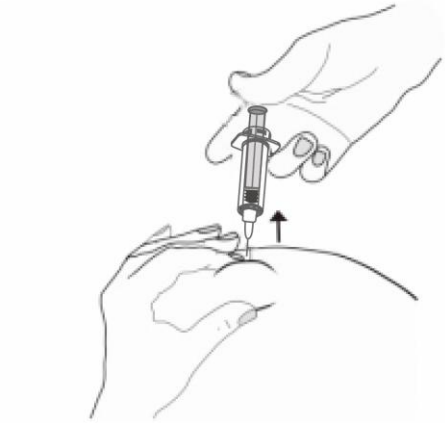
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



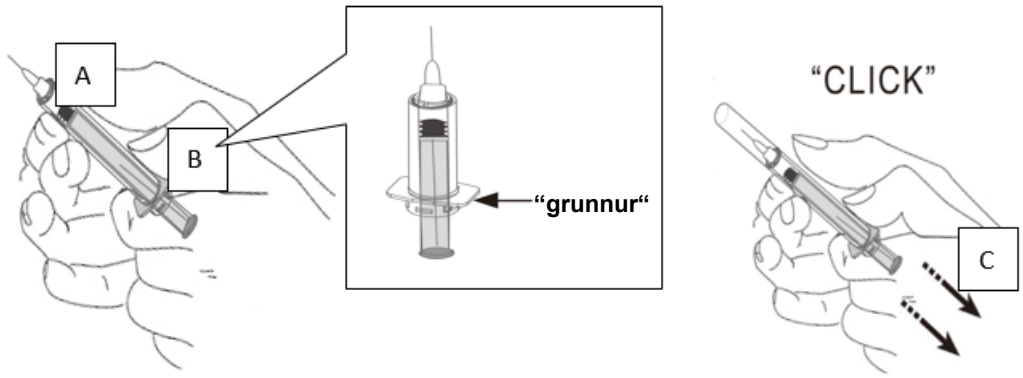
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Haltu þétt með sprautuslönguna með annarri hendi (A). Með hinni hendinni skaltu halda í botninn, „vængi“ sprautunnar (B) og toga í grunninn þar til þú heyrir smellihljóð (C). Nú er notaða nálin algjörlega varin.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/001

EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling)
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.

- Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
- Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

Brátt kransæðaheilkenni: meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun
Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með

blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni

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

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)

Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf (0,9%) eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)

Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notaðþarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

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

Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. venjulega 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) 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) enoxaparin natríum 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	**Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)**		**Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)**
[kg]	**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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klínískt eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klínískt mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*

A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*

A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(>100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi:*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.

Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a]	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu**	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **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 er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)
Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra -flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* **Blóðflagnafæð**	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* **Blóðflagnaæð**	*Algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b], **blóðflagnafæð** *Koma örsjaldan fyrir* **Ofnæmisblóðflagna-fæð**

[b] Blóðflögur aukning>400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif
Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega * p gildi miðað við lyfleysu =0,0002			

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna) * 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er: - enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5) - enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).			

Alvarleg blæðing kom fram hjá 1,7% í enoxaparin natríum hópnum sem fékk 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag, hjá 1,3% í enoxaparin natríum hópnum sem fékk 100 a.e./kg (1 mg/kg) tvisvar á dag og hjá 2,1% í heparínhópnum.
Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**						**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	

	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu

enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð
Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð, eingöngu fyrir STEMI ábendinguna
Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta
3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni.
8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,4 ml af lausn í:
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og gulri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítur polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Pakkningar með:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 eða 50 áfylltum sprautum
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 eða 90 áfylltum sprautum með nálarvarnar
- 2, 6, 10, 20 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 6 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvarnar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar
Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

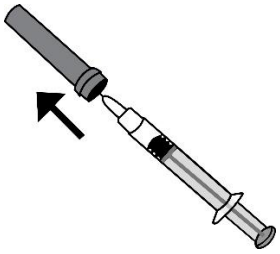
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

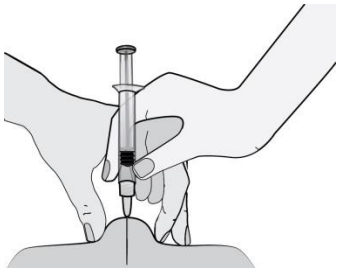


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.

Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

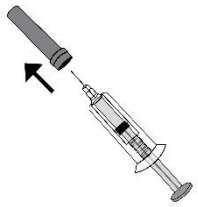
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvkinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustóll, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

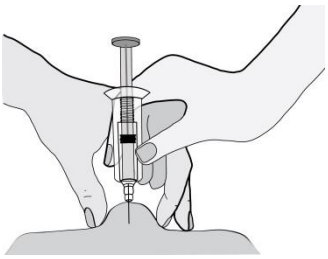


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

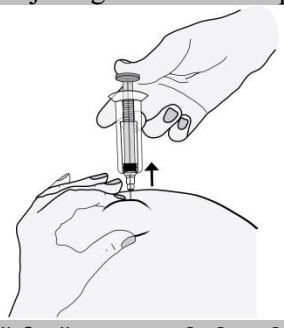
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



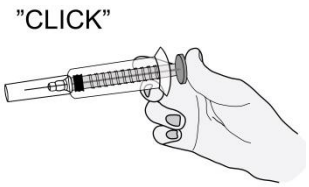
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með UltraSafe Passive-nálarvörn

Áfyllta sprautan er með áfasta UltraSafe Passive nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

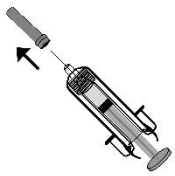
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustóll, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

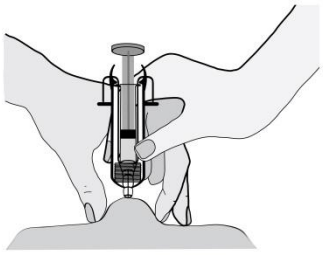


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

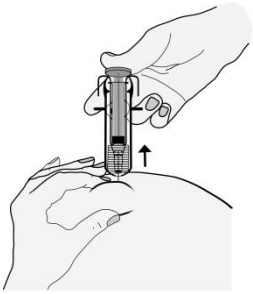
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Sleppið síðan stimplinum og leyfið sprautunni að renna til baka þar til nálin er varin að fullu og læst á sínum stað.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með handvirkri nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta handvirka nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir
slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

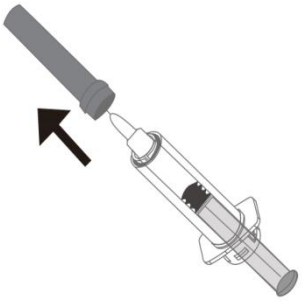
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

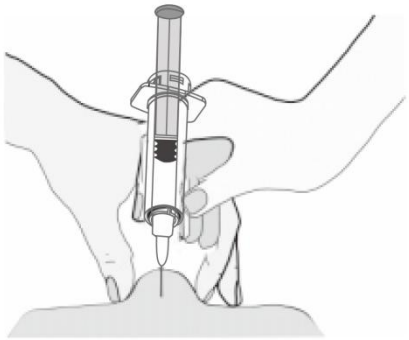


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

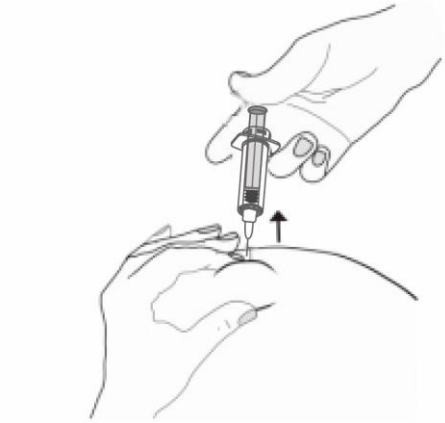
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



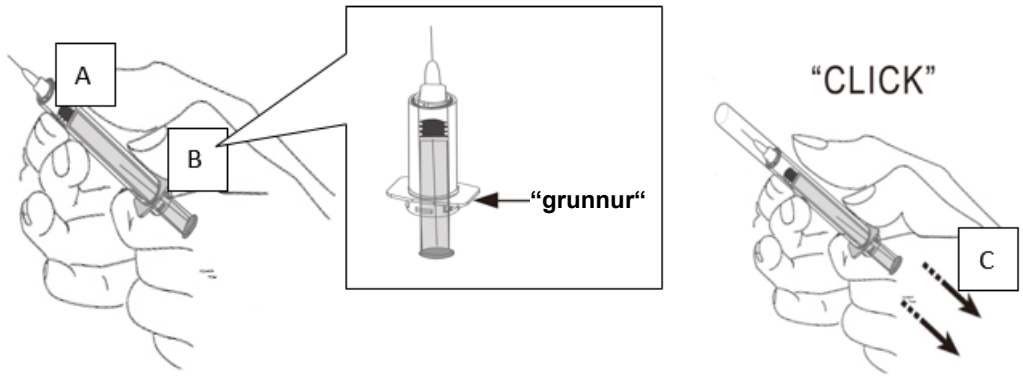
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Haltu þétt með sprautuslönguna með annarri hendi (A). Með hinni hendinni skaltu halda í botninn, „vængi“ sprautunnar (B) og toga í grunninn þar til þú heyrir smellihljóð (C). Nú er notaða nálin algjörlega varin.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/003

EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling)
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.

- Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
- Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

Brátt kransæðaheilkenni: meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun
Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með

blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni

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

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

- Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun):

Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með venjulegri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) 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) enoxaparin natríum 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	**Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)**		**Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)**
[kg]	**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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klíníska eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klíníska mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*

A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*

A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(>100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi:*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki

til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.
Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a]	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu**	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **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 er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* **Blóðflagnafæð**	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* **Blóðflagnaæð**	*Algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b], **blóðflagnafæð** *Koma örsjaldan fyrir* **Ofnæmisblóðflagna-fæð**

[b] Blóðflögur aukning>400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð

Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)

Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega * p gildi miðað við lyfleysu =0,0002			

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna) * 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er: - enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5) - enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).			

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpblæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**						**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	

				dag			**ESB**
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta

nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu hepariní (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu hepariní 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog
Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð, eingöngu fyrir STEMI ábendinguna

Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta
3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi,lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,6 ml af lausn í :
- glærum, litlausum, kvörðuðum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og appelsínugulri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum, kvörðuðum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítur polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Pakkningar með:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum með nálarvarnar
- 6, 10, 12, 20, 24 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 10 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvarnar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar

Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

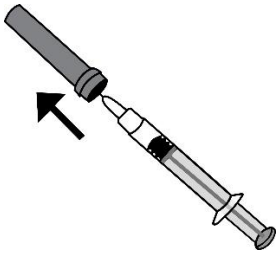
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

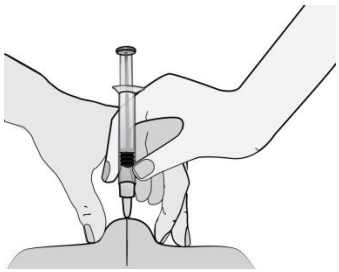


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

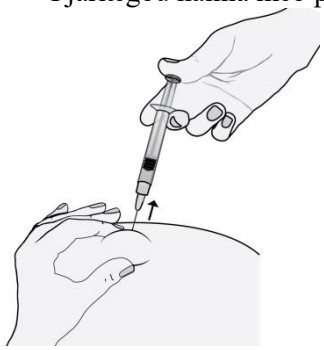
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

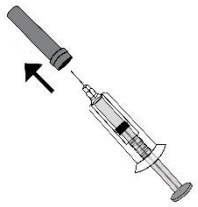
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

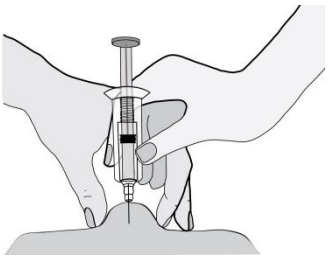


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

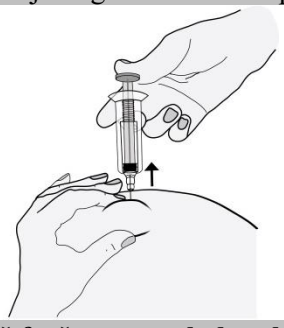
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



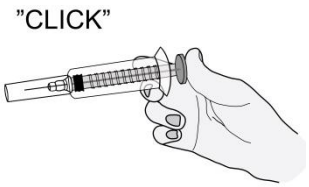
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með UltraSafe Passive-nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta UltraSafe Passive nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

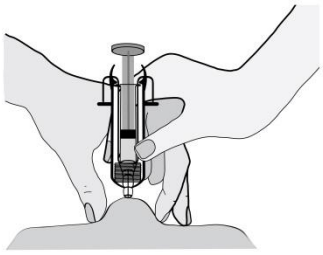
5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

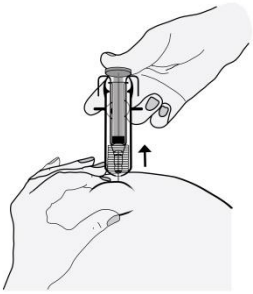
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Sleppið síðan stimplinum og leyfið sprautunni að renna til baka þar til nálin er varin að fullu og læst á sínum stað.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með handvirkri nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta handvirka nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir
slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

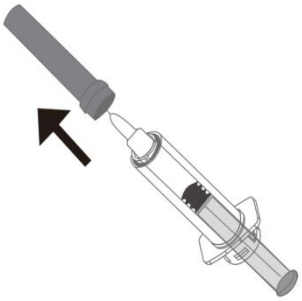
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustóll, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

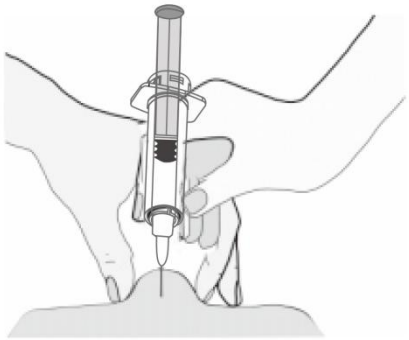


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

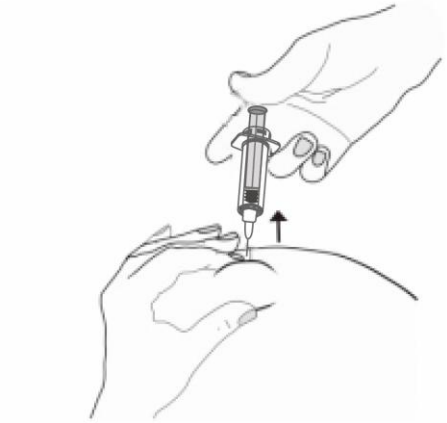
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



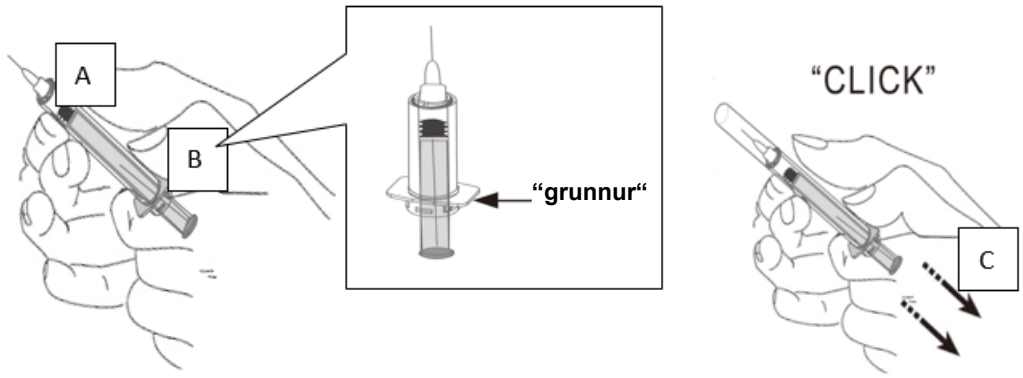
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Haltu þétt með sprautuslönguna með annarri hendi (A). Með hinni hendinni skaltu halda í botninn, „vængi“ sprautunnar (B) og toga í grunninn þar til þú heyrir smellihljóð (C). Nú er notaða nálin algjörlega varin.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/005

EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling)
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.

- Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
- Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

Brátt kransæðaheilkenni: meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun
Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með

blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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

Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni

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

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)

Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með venjulegri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)

Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

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

Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) 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) enoxaparin natríum 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	**Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)**		**Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)**
[kg]	**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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klíníska eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klíníska mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*

A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*

A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(>100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi:*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.

Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnabróðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a]	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu**	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **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 er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræg t (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* **Blóðflagnafæð**	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* **Blóðflagnaæð**	*Algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b], **blóðflagnafæð** *Koma örsjaldan fyrir* **Ofnæmisblóðflagna-fæð**

[b] Blóðflögur aukning>400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif
Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum

4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið			

eiga upptök sín í bláæðasega * p gildi miðað við lyfleysu =0,0002

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna) * 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er: - enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5) - enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).			

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**					**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma	70	33	22	10	1	4	23

bláæðasegareks	(4,9%) (3,8%-6,0%)	(7,4%) (5,0%-9,9%)	(4,2%) (2,5%-5,9%)	(2,5%) (0,9%-4,0%)	(7,1%) (0%-22,6%)	(10,3%) (0,3%-20,2%)	(5,4%) (3,2%-7,5%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því

gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu hepariní (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu hepariní 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð
Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð, eingöngu fyrir STEMI ábendinguna
Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta
3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.
8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,8 ml af lausn í :
- glærum, litlausum, kvörðuðum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og rauðri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum, kvörðuðum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítur polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Pakkningar með:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum með nálarvarnar
- 6, 10, 12, 20, 24 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 10 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvarnar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar

Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

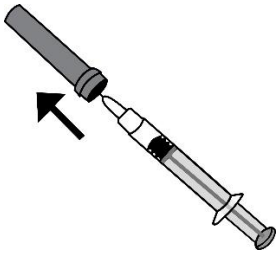
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

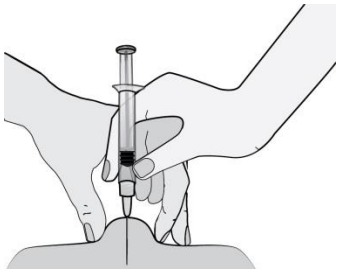


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.

Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

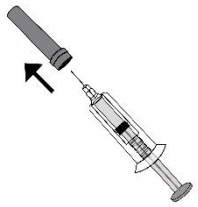
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

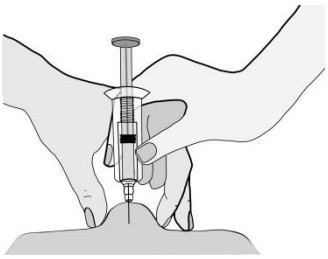


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

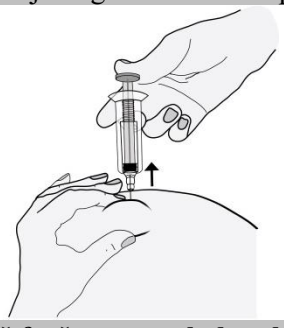
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



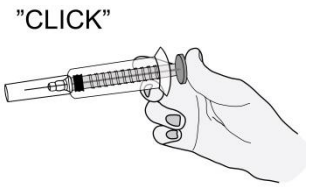
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með UltraSafe Passive-nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta UltraSafe Passive nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

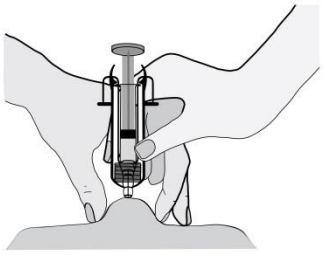
5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

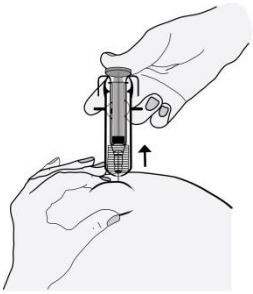
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Sleppið síðan stimplinum og leyfið sprautunni að renna til baka þar til nálin er varin að fullu og læst á sínum stað.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með handvirkri nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta handvirka nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir
slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

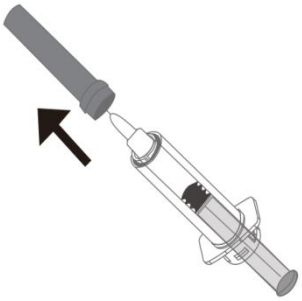
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

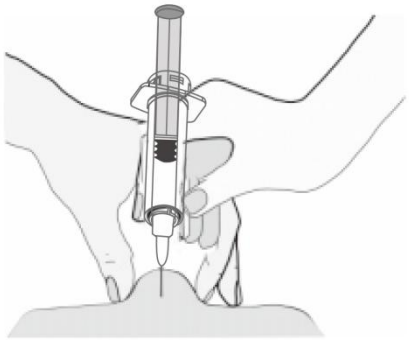


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

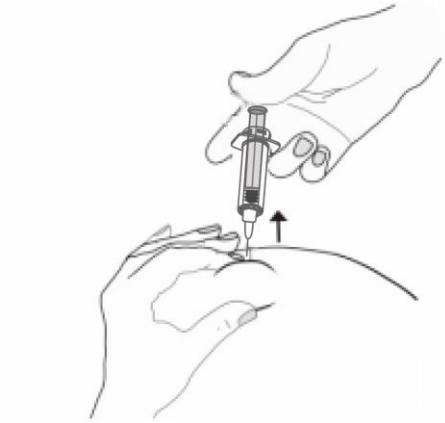
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



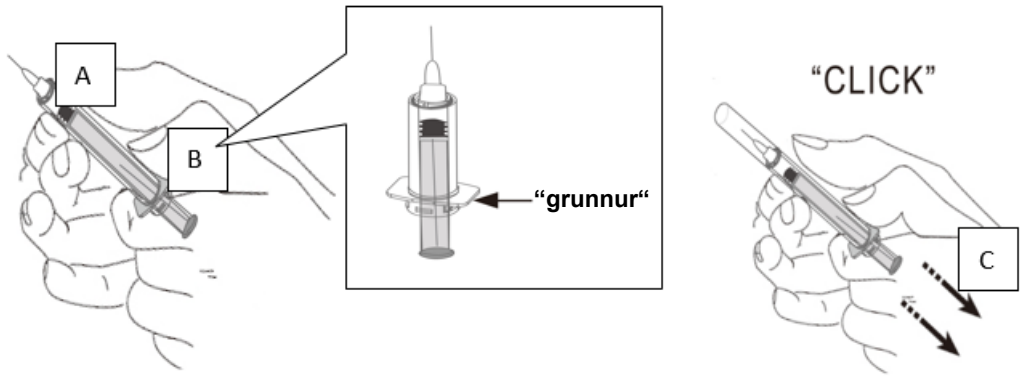
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Haltu þétt með sprautuslönguna með annarri hendi (A). Með hinni hendinni skaltu halda í botninn, „vængi“ sprautunnar (B) og toga í grunninn þar til þú heyrir smellihljóð (C). Nú er notaða nálin algjörlega varin.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/007

EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling)
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.

- Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
- Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

Brátt kransæðaheilkenni: meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun
Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með

blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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

Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni

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

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

- Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun):

Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með venjulegri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

- Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)

Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

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

Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) 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) enoxaparin natríum 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	**Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)**		**Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)**
[kg]	**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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klíníska eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klíníska mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*

A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*

A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(>100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi:*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.

Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnabláæðareki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a]	*Mjög algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu**	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Mjög sjaldgæfar* **Blæðing aftan lífhimnu**	*Algengar* **Blæðing**[a] *Sjaldgæfar* **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 er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)
Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræg t (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* **Blóðflagnafæð**	*Mjög algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b] *Algengar* **Blóðflagnafæð**	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* **Blóðflagnaæð**	*Algengar* **Blóðflagnafjölgun**[b], **blóðflagnafæð** *Koma örsjaldan fyrir* **Ofnæmisblóðflagna-fæð**

[b] Blóðflögur aukning>400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. Eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. Eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif
Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti Iia (and-Iia) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/Iia virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega * p gildi miðað við lyfleysu =0,0002			

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	**Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna) * 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er: - enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5) - enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).			

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**					**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**

	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu hepariní (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu hepariní 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð
Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð, eingöngu fyrir STEMI ábendinguna
Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta
3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.
8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml af lausn í :
- glærum, litlausum, kvörðuðum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og svartri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum, kvörðuðum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítur polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Pakkningar með:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 eða 90 áfylltum sprautum
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum með nálarvarnar
- 6, 10, 12, 20, 24 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 10 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvarnar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarhlífar
Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

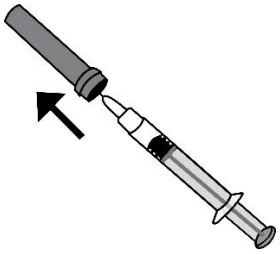
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

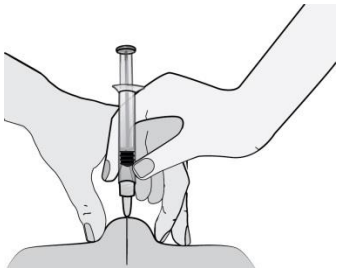


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.

Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

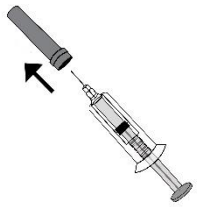
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

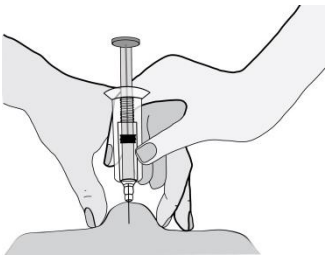


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

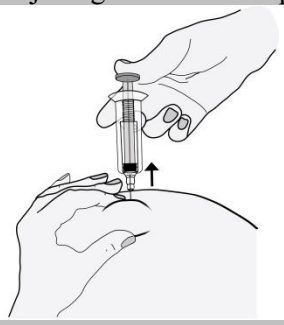
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



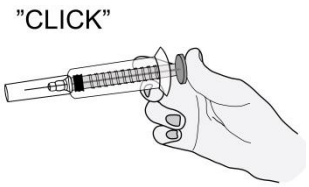
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með UltraSafe Passive-nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta UltraSafe Passive nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

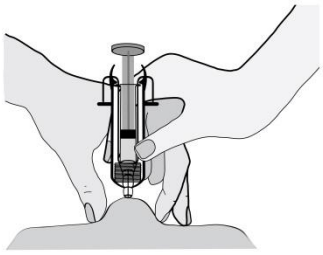
5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

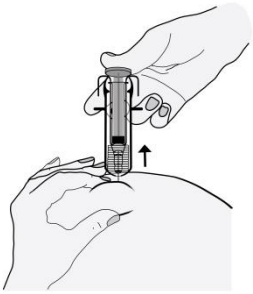
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Sleppið síðan stimplinum og leyfið sprautunni að renna til baka þar til nálin er varin að fullu og læst á sínum stað.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með handvirkri nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta handvirka nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir
slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.

- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

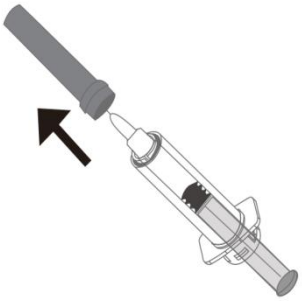
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

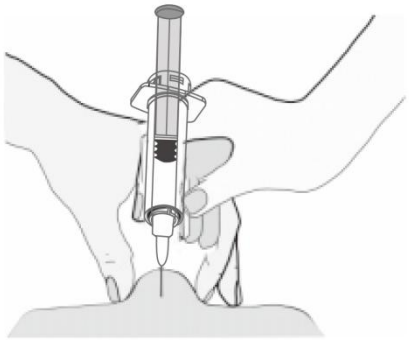


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

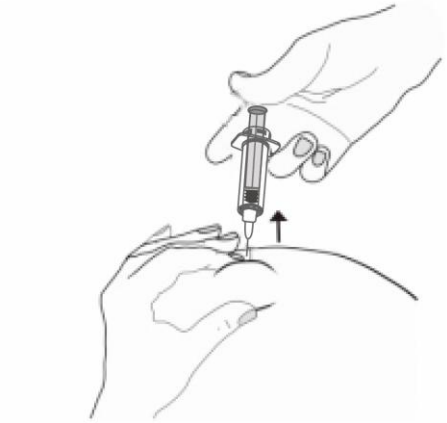
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



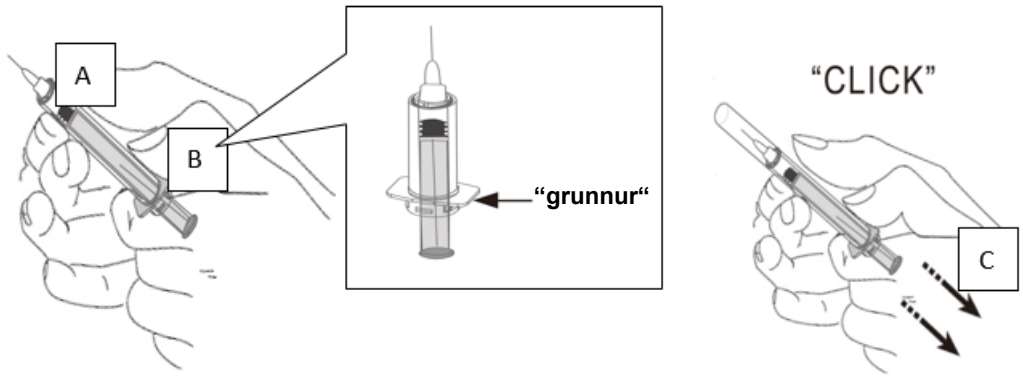
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Haltu þétt með sprautuslönguna með annarri hendi (A). Með hinni hendinni skaltu halda í botninn, „vængi“ sprautunnar (B) og toga í grunninn þar til þú heyrir smellihljóð (C). Nú er notaða nálin algjörlega varin.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/009

EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparin natríum 12.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 120 mg) í 0,8 ml af vatni fyrir stungulyf

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling)
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.
    - Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
    - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

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

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri

meðferð með blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf
Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni
Best er að gefa inndælinguna þegar sjúklingur liggur útaf. Gefa á enoxaparin natríum með inndælingu djúpt undir húð.

Ekki á að fjarlægja loftbóluna úr áfylltu sprautunni fyrir inndælingu því þá getur hluti af lyfinu farið forgörðum. 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. Í sumum tilvikum er ekki mögulegt að 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. annað hvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) samkvæmt eftirfarandi:
Draga skal 30 ml af lausn úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum 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 bláæðarlegginn.

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	Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)		Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)
[kg]	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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klíníska eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klíníska mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ákveði læknir að gefa segavarnarlyf í sambandi við mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu er náið eftirlit með taugum ráðlagt vegna hættu á margúl í mænu/utanbasti (sjá kafla 4.4).
Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi
A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

Meðferðarskammtar
A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:
- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt
Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (> 100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(> 100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum

segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI > 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:
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 auka kalíumgildi:
Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.

Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnabróreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blæðing [α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing [α]	*Mjög algengar* Blæðing [α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	*Algeng [b]:* **Blæðing**	*Algengar* Blæðing [α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing [α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

[α] T.d.margúll, flekkblæðing nema við stungustaðinn, margúll ásamt sári, blóð í þvagi, blóðnasir og blæðing í meltingarvegi.
[b]: tíðni er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræg t (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun [β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun [β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Algengar* Blóðflagnafjölgun [β], blóðflagnafæð *Koma örsjaldan fyrir* Ofnæmisblóðflagnafæð

[β] Blóðflögur aukning > 400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p = 0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p =< 0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n = 20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n = 8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

Gert er ráð fyrir að fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm dragi úr skertri hreyfigetu
Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥ 75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega
* p gildi miðað við lyfleysu = 0,0002

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna)
* 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er:
- enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5)
- enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpblæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**						**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegar	70 (4,9%)	33 (7,4%)	22 (4,2%)	10 (2,5%)	1	4	23 (5,4%)

eks	(3,8%-6,0%)	(5,0%-9,9%)	(2,5%-5,9%)	(0,9%-4,0%)	(7,1%) (0%-22,6%)	(10,3%) (0,3%-20,2%)	(3,2%-7,5%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því

gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P< 0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p< 0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p< 0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi
Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n = 16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð (eingöngu fyrir STEMI ábendinguna)

Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta

3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf

8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,8 ml af lausn í glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og fjólublárri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn.

Pakkningar með:
- 2, 10 eða 30 áfylltum sprautum
- 10 eða 30 áfylltum sprautum með nálarvörn

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar
Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).

- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

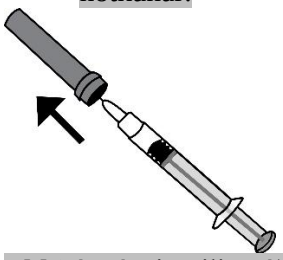
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

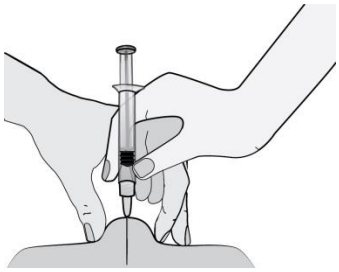


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.

Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

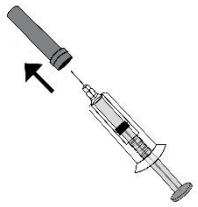
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

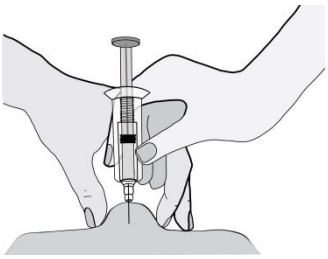


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

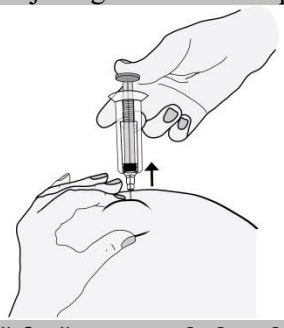
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



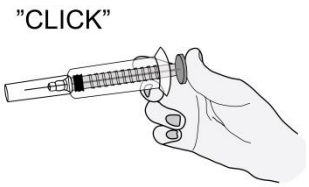
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparin natríum 15.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 150 mg) í 1 ml af vatni fyrir stungulyf

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (inndæling)
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.
    - Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
    - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

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

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.
Engar upplýsingar liggja fyrir

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta 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 hleðsluskammt 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
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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
Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Einnota áfyllta sprautan er tilbúin til notkunar.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni
Best er að gefa inndælinguna þegar sjúklingur liggur útaf. Gefa á enoxaparin natríum með inndælingu djúpt undir húð.

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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. Í sumum tilvikum er ekki mögulegt að 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 áfyllta sprautan er með sjálfvirkum öryggisbúnaði: Öryggisbúnaðurinn verður virkur í lok inndælingarinnar (sjá leiðbeiningar í kafla 6.6).

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

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. annað hvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) samkvæmt eftirfarandi:
Draga skal 30 ml úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum 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 bláæðarlegginn.

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	Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)		Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)
[kg]	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 blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klíníska eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalized ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klíníska mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi
A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

Meðferðarskammtar
A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:
- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt
Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (> 100 dagar)

Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns *(> 100 dagar)* án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Natríuminnihald
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:
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 auka kalíumgildi
Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.

Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

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

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α]	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	*Algeng*[b]*:* **Blæðing**	*Algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

[α] T.d.margúll, flekkblæðing nema við stungustaðinn, margúll ásamt sári, blóð í þvagi, blóðnasir og blæðing í meltingarvegi.
[b]: tíðni er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Mjög sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Algengar* Blóðflagnafjölgun[β], blóðflagnafæð *Koma örsjaldan fyrir* Ofnæmisblóðflagnafæð

[β] Blóðflögur aukning > 400 g/l

Börn

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

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum

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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p = 0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p =< 0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n = 20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n = 8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥ 75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega
* p gildi miðað við lyfleysu =0,0002

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of blæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna)
* 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er:
- enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5)
- enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**					**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
		Enoxaparín einu sinni á dag	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar blæðing (banvæn og	111 (7,8%) (6,4%-	31 (7,0%) (4,6%-	52 (9,8%) (7,3%-	21 (5,2%) (3,0%-	1 (7,1%) (0%-	6 (15,4%) (3,5%-	18 (4,2%) (2,3%-

ekki banvæn)	9,1%)	9,4%)	12,4%)	7,3%)	22,6%)	27,2%)	6,1%)
Minniháttar blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum

eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P< 0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p< 0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p< 0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n = 16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikprófi á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikprófi á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Inhixa má ekki blanda við önnur stungulyf eða innrennsli.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð (eingöngu fyrir STEMI ábendinguna)

Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf (sjá kafla 4.2).

6.3 Geymsluþol

Áfyllt sprauta

3 ár

Þynnt lyf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf

8 klukkustundir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml af lausn í glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og dökkblárri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn.

Pakkningar með:
- 2, 10 eða 30 áfylltum sprautum
- 10 eða 30 áfylltum sprautum með nálarvörn

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar
Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

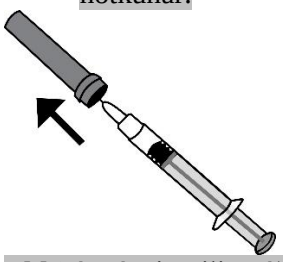
Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

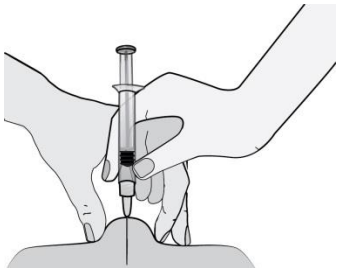


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

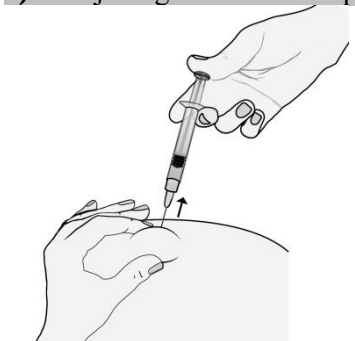
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

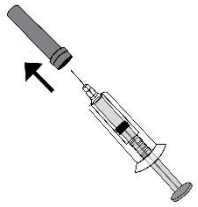
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

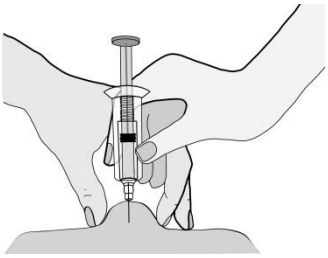


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

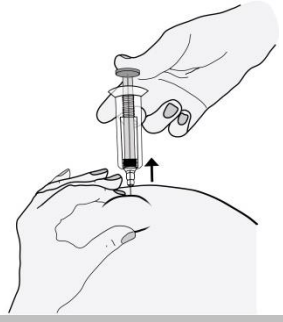
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



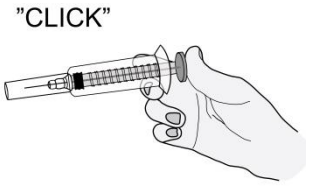
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079

EU/1/16/1132/080

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

1. HEITI LYFS

Inhixa 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur enoxaparin natríum 30.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 300 mg) í 3,0 ml af vatni fyrir stungulyf

Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) af enoxaparin natríum.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Benzýlalkóhól (45 mg í 3,0 ml)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum (VTE).
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
    - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
    - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.
  - Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
  - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

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

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta nema ef nýrnastarfsemi er skert (sjá kaflann „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 hleðsluskammt 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

Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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
Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Inhixa fjölskammta hettuglas inniheldur benzýlalkóhól og má ekki nota hjá nýburum og fyrirburum (sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni
Best er að gefa inndælinguna þegar sjúklingur liggur útaf. Gefa á enoxaparin natríum með inndælingu djúpt undir húð.

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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. Í sumum tilvikum er ekki mögulegt að 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.

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyf, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) samkvæmt eftirfarandi:
Draga skal 30 ml af lausninni úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í 20 ml sem eftir eru í pokanum. Blanda á innihaldi pokans varlega. Síðan skal draga það magn sem á að nota upp í sprautu til að gefa í bláæðarlegginn.

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	Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)		Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)
[kg]	a.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Inndæling í slagæðarlegg

Enoxaparin er gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar til að koma í veg fyrir blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klínískt eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalised ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klínískt mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*
  A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
  Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*
  A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, heparíni eða afleiðum þess, þ.m.t. léttheparíni, benzýlalkóhóli eða einhverjum öðrum hjálparefnum 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

Vegna innihalds benzýlalkóhóls (sjá kafla 6.1) má ekki gefa nýburum eða fyrirburum enoxaparin natríum samsetningu í fjölskammta hettuglösum (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)
Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar) án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur

Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI> 30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Benzýlalkóhól

Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.
Gjöf benzýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum og dauðsföllum hjá nýburum (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) (sjá kafla 4.3). Lágmarksmagn benzýlalkóhóls sem getur valdið eiturverkunum er ekki þekkt. Benzýlalkóhól getur einnig valdið eiturverkunum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára vegna aukinnar hættu á uppsöfnun.
Ekki skal nota mikið rúmmál af lyfjum sem innihalda benzýlalkóhól nema með varúð og einungis ef nauðsyn krefur hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi eða á meðgöngu, vegna hættu á uppsöfnun benzýlalkóhóls og eiturverkana þess (blóðsýring).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.
Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Þar sem benzýlalkóhól getur borist yfir fylgju, er mælt með því að nota samsetningu sem inniheldur ekki benzýlalkóhól.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

Lifur og gall
- Mjög algengar: Aukning lifrarensíma (aðallega transamínasa > 3 föld eðlileg efri mörk)
- Sjaldgæfar: Lifrarfrumuskemmd*

- Mjög sjaldgæfar: Gallteppulifrarskaði*

Húð og undirhúð
- Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
- Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
- Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
- Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
- Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
- 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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða 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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun

Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α]	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

[α] T.d.margúll, flekkblæðing nema við stungustaðinn, margúll ásamt sári, blóð í þvagi, blóðnasir og blæðing í meltingarvegi.
[b]: tíðni er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræg t (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Algengar* Blóðflagnafjölgun[β], blóðflagnafæð *Koma örsjaldan fyrir* Ofnæmisblóðflagnafæð

[β] Blóðflögur aukning >400 g/l

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

Gjöf benzýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum og dauðsföllum hjá nýburum (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) (sjá kafla 4.3).
Benzýlalkóhól getur einnig valdið eiturverkunum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára vegna aukinnar hættu á uppsöfnun (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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni
Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma (%)	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu.
Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega
* p gildi miðað við lyfleysu =0,0002

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna)
* 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er:

- enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5)
- enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**					**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt**
		Enoxaparín einu sinni á	**Enoxaparín tvisvar á**	**Enoxaparín tvisvar á dag í**	**Enoxaparín einu sinni á dag í**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu**	

		dag	**dag**	**einu sinni á dag**	**tvisvar á dag**	**sinni**	**af ESB**
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Benzýlalkóhól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Má ekki blanda við önnur lyf.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð (eingöngu fyrir STEMI ábendinguna)

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 28 daga við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni má geyma lyfið í að hámarki 28 daga við 25°C eftir að umbúðir hafa verið rofnar. Aðrir geymslutímar og aðstæður við notkun eru á ábyrgð notandans.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klst. við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutímar og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin og eftir blöndun, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

3 ml af lausn í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af gerð I sem innsiglað er með inndælingartappa úr gúmmíi og hvítri ál-plasthettu í pappaöskju.

Pakkningastærðir með 1 hettuglasi sem inniheldur 3 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyfi (sjá kafla 4.2).

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/071

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

1. HEITI LYFS

Inhixa 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur enoxaparin natríum 50.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 500 mg) í 5,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) af enoxaparin natríum.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Benzýlalkóhól (75 mg í 5,0 ml)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn
Tær, litlaus eða fölgul lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum (VTE).
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
  - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
  - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.
  - Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
  - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

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

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta nema ef nýrnastarfsemi er skert (sjá kaflann „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 hleðsluskammt 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
- Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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
Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Inhixa fjölskammta hettuglas inniheldur benzýlalkóhól og má ekki nota hjá nýburum og fyrirburum (sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni
Best er að gefa inndælinguna þegar sjúklingur liggur útaf. Gefa á enoxaparin natríum með inndælingu djúpt undir húð.

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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. Í sumum tilvikum er ekki mögulegt að 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.

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyf, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) samkvæmt eftirfarandi:
Draga skal 30 ml af lausninni úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í 20 ml sem eftir eru í pokanum. Blanda á innihaldi pokans varlega. Síðan skal draga það magn sem á að nota upp í sprautu til að gefa í bláæðarlegginn.

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	Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)		Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)
[kg]	a.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Inndæling í slagæðarlegg

Enoxaparin er gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar til að koma í veg fyrir blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klínískt eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalised ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klínískt mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun

Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*
  A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
  Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*
  A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, heparíni eða afleiðum þess, þ.m.t léttheparíni, benzýlalkóhóli eða einhverjum öðrum hjálparefnum 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

Vegna innihalds benzýlalkóhóls (sjá kafla 6.1) má ekki gefa nýburum eða fyrirburum enoxaparin natríum samsetningu í fjölskammta hettuglösum (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)
Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar) án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu

enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur
Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

- Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI>30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Benzýlalkóhól

Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.
Gjöf benzýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum og dauðsföllum hjá nýburum (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) (sjá kafla 4.3). Lágmarksmagn benzýlalkóhóls sem getur valdið eiturverkunum er ekki þekkt. Benzýlalkóhól getur einnig valdið eiturverkunum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára vegna aukinnar hættu á uppsöfnun.
Ekki skal nota mikið rúmmál af lyfjum sem innihalda benzýlalkóhól nema með varúð og einungis ef nauðsyn krefur hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi eða á meðgöngu, vegna hættu á uppsöfnun benzýlalkóhóls og eiturverkana þess (blóðsýring).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.
Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Þar sem benzýlalkóhól getur borist yfir fylgju er mælt með því að nota samsetningu sem inniheldur ekki benzýlalkóhól.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
Algengar: Ofnæmisviðbrögð
Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

Lifur og gall
Mjög algengar: Aukning lifrarensíma (aðallega transamínasa >3 föld eðlileg efri mörk)
Sjaldgæfar: Lifrarfrumuskemmd*
Mjög sjaldgæfar: Gallteppulifrarskaði*

Húð og undirhúð
Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða viðbrögð)
Sjaldgæfar: Staðbundin erting, húðdrep á stungustað

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

<u>Lýsing á völdum aukaverkunum</u>

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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun

Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α]	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

[α] T.d.margúll, flekkblæðing nema við stungustaðinn, margúll ásamt sári, blóð í þvagi, blóðnasir og blæðing í meltingarvegi.
[b]: tíðni er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsegaí djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Algengar* Blóðflagnafjölgun[β], blóðflagnafæð *Koma örsjaldan fyrir* Ofnæmisblóðflagnafæð

[β] Blóðflögur aukning >400 g/l

Börn

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

Gjöf benzýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum og dauðsföllum hjá nýburum (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) (sjá kafla 4.3).
Benzýlalkóhól getur einnig valdið eiturverkunum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára vegna aukinnar hættu á uppsöfnun (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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni
Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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

enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma (%)	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega
* p gildi miðað við lyfleysu =0,0002

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Nálægur	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)

djúpbláæðasegi (%)			
• Blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna)
* 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er:
- enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5)
- enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**						**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr

19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Benzýlalkóhól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Má ekki blanda við önnur lyf.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð (eingöngu fyrir STEMI ábendinguna)

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 28 daga við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni má geyma lyfið í að hámarki 28 daga við 25°C eftir að umbúðir hafa verið rofnar. Aðrir geymslutímar og aðstæður við notkun eru á ábyrgð notandans.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klst. við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutímar og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin og eftir blöndun, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml af lausn í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af gerð I sem innsiglað er með inndælingartappa úr gúmmíi og grárri ál-plasthettu í pappaöskju.

Pakkningastærðir með 5 hettuglösum sem innihalda 5 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf, lausn (sjá kafla 4.2).

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/072

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

1. HEITI LYFS

Inhixa 100.000 a.e. (1000 mg)/10 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur enoxaparin natríum 100.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 1000 mg) í 10,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) af enoxaparin natríum.

Enoxaparin natríum er líffræðilegt efni fengið með alkalískri affjölliðun heparín benzýlesters sem er fenginn úr þarmaslímhúð hjá svínum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Benzýlalkóhól (150 mg í 10,0 ml)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn
Tær, litlaus eða fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Inhixa 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, öndunarbilun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum (VTE).
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
  - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
  - Til meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem eru 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 enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð. Gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrr en 12 klst. fyrir aðgerð (t.d. sjúklingar í mikilli áhættu sem bíða bæklunarskurðaðgerðar), seinustu inndælinguna á að gefa ekki síðar en 12 klst. fyrir skurðaðgerð og aftur 12 klst. eftir skurðaðgerð.
  - Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra bæklunarskurðaðgerð er mælt með að auka fyrirbyggjandi aðgerðir við bláæðasega í allt að 5 vikur.
  - Hjá sjúklingum í mikilli hættu á bláæðasegasjúkdómum sem gangast undir skurðaðgerð á kvið eða grindarholi vegna krabbameins er mælt með að auka fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasega í allt að 4 vikur.

Fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómi hjá sjúklingum á lyfjameðferð
Ráðlagður skammtur enoxaparin natríum er 4.000 a.e. (40 mg) einu sinni á dag undir húð.
Meðferð með enoxaparin natríum 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 blóðsegareki til lungna
Enoxaparin natríum 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 ætti að 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 ætti að 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 enoxaparin natríum er ákveðin í að meðaltali 10 daga. Hefja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku þegar við á (sjá „Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku“ í lok kafla 4.2).

Við langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein skulu læknar meta vandlega áhættu á segareki og blæðingu fyrir hvern og einn sjúkling.
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) gefinn tvisvar á dag með inndælingu undir húð í 5 til 10 daga og því næst 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði. Endurmeta skal ávinning af áframhaldandi meðferð með storkuvara eftir meðferð í 6 mánuði.

Til að koma í veg fyrir blóðsega við blóðskilun
Ráðlagður skammtur er 100 a.e./kg (1 mg/kg) af enoxaparin natríum.
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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fyrirbyggjandi eða sem meðferð, og meðan á blóðskilun stendur.

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

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti með gjöf undir húð í samsettri meðferð með blóðtappahindrandi 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 hjartadrepi með ST-hækkun er ráðlagður skammtur enoxaparin natríum stakur hleðsluskammtur í bláæð 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 blóðtappahindrandi meðferð eins og asetýlsalicýlsýra (75 mg til 325 mg einu sinni á dag) til inntöku ætti að gefa samhliða nema það sé frábending. Ráðlögð meðferðarlengd er 8 dagar eða þar til sjúklingurinn útskrifast af sjúkrahúsi, hvort sem verður á fyrr. Þegar lyfið er gefið samtímis 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 enoxaparin natríum 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) hleðsluskammt í bláæð.

Sérstakir hópar

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun enoxaparin natríum hjá börnum.
Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir
Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepi með ST-hækkun þarf ekki að minnka skammta nema ef nýrnastarfsemi er skert (sjá kaflann „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 hleðsluskammt 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
- Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp fyrir utan fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

Skammtatafla hjá sjúklingum með alvarlega skerta 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
Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	100 a.e./kg (1 mg/kg) af líkamsþyngd með inndælingu 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) hleðsluskammtur 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)	Ekki hleðsluskammtur 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 náið klínískt eftirlit ráðlagt.

Inhixa fjölskammta hettuglas inniheldur benzýlalkóhól og má ekki nota hjá nýburum og fyrirburum (sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf

Inhixa er ekki ætlað til notkunar í vöðva og því skal ekki gefa það í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammti í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.
- Til þess að koma í veg fyrir segarek er það gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar meðan á blóðskilun stendur.

Mælt er með notkun túberkúlínsprautu eða samsvarandi þegar lykjur eða fjölskammta hettuglös eru notuð til þess að tryggja að viðeigandi magn fáist.

Gjöf undir húð, inndælingartækni
Best er að gefa inndælinguna þegar sjúklingur liggur útaf. Gefa á enoxaparin natríum með inndælingu djúpt undir húð.

Þegar áfylltar sprautur eru notaðar á ekki að fjarlægja loftbólur úr sprautunni fyrir inndælingu til þess að forðast að hluti af lyfinu fari forgörðum. 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. Í sumum tilvikum er ekki mögulegt að 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.

Hleðsluskammtur í bláæð (eingöngu við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun)
Meðferð við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun á að hefja með stökum hleðsluskammti í bláæð sem fylgt er tafarlaust eftir með inndælingu undir húð.
Við inndælingu í bláæð má nota fjölnota hettuglas eða áfyllta sprautu.
Enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum blandist öðrum lyfjum á að skola bláæðarlegginn sem var notaður með ríflegu magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf.

Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)
Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað þarf að þrýsta umframmagni út til að ná fram 3.000 a.e. (30 mg) í sprautunni. 3.000 a.e. (30 mg) skammtinum má dæla beint í bláæðarlegginn.

Viðbótarhleðsluskammtur fyrir kransæðavíkkun þegar síðasti skammtur undir húð hefur verið gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur
Þegar gerð er kransæðavíkkun á að gefa viðbótarhleðsluskammt 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 lítils 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 með 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í áfylltri sprautu er ráðlagt að nota 50 ml innrennslispoka (þ.e. natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyf, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyf) samkvæmt eftirfarandi:
Draga skal 30 ml af lausninni úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) enoxaparin natríum í 20 ml sem eftir eru í pokanum. Blanda á innihaldi pokans varlega. Síðan skal draga það magn sem á að nota upp í sprautu til að gefa í bláæðarlegginn.

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	Skammtur 30 a.e./kg (0,3 mg/kg)		Magn til inndælingar að lokinni þynningu íendanlegan styrk 300 a.e. (3 mg/ml)
[kg]	a.e.	[mg]	[ml]
45	1.350	13,5	4,5
50	1.500	15	5
55	1.650	16,5	5,5
60	1.800	18	6
65	1.950	19,5	6,5
70	2.100	21	7
75	2.250	22,5	7,5
80	2.400	24	8
85	2.550	25,5	8,5
90	2.700	27	9
95	2.850	28,5	9,5
100	3.000	30	10
105	3.150	31,5	10,5
110	3.300	33	11
115	3.450	34,5	11,5
120	3.600	36	12
125	3.750	37,5	12,5
130	3.900	39	13
135	4.050	40,5	13,5
140	4.200	42	14
145	4.350	43,5	14,5
150	4.500	45	15

Inndæling í slagæðarlegg

Enoxaparin er gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar til að koma í veg fyrir blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

Skipt á milli enoxaparin natríum og K-vítamín hemla
Auka verður klínískt eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíntími tilgreindur sem INR (international normalised ratio)] til þess að fylgjast með áhrifum K-vítamín hemla.
Þar sem hlé verður áður en K-vítamín hemlar ná hámarksáhrifum á að halda meðferð með enoxaparin natríum 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-vítamín hemlum á að hætta meðferð með þeim og fyrsta skammt enoxaparin natríum á að gefa þegar INR er komið niður fyrir klínískt mörk.

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun
Hjá sjúklingum sem þegar fá enoxaparin natríum á að hætta notkun þessa og hefja notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun 0 til 2 klst. fyrir næstu áætluðu gjöf enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum næst þegar ætti að gefa segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

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

- *Skammtar sem notaðir eru fyrirbyggjandi*
  A.m.k. 12 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum 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 tímann í minnst 24 klst. sem er án ástungu/án þess að æðalegg sé komið fyrir eða hann fjarlægður.
  Notkun enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) 2 klst. fyrir aðgerð samræmist ekki mænu-/utanbastsdeyfingu.

- *Meðferðarskammtar*
  A.m.k. 24 klst. án ástungu eiga að vera frá síðustu inndælingu enoxaparin natríum í klínískum 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 tímann 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 enoxaparin natríum skammti til þess að nægileg seinkun verði áður en æðalegg er komið fyrir eða hann fjarlægður.

And-Xa gildi er enn greinanlegt á þessum tímapunkti 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 enoxaparin natríum 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 áhættuþætti hjá sjúklingi.

4.3 Frábendingar

Í eftirfarandi tilvikum má ekki nota enoxaparin natríum:

- Ofnæmi fyrir enoxaparin natríum, heparíni eða afleiðum þess, þ.m.t. léttheparíni, benzýlalkóhóli eða einhverjum öðrum hjálparefnum 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 mótefni eru í blóði (sjá einnig kafla 4.4)
- Virk klínískt marktæk blæðing eða þegar blæðingartilhneiging er fyrir hendi, m.a. nýleg heilablæðing, sár í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila
- Mænu- og utanbastsdeyfing eða svæðisbundin deyfing þegar enoxaparin natríum hefur verið notað síðustu 24 klst. (sjá kafla 4.4).

Vegna innihalds benzýlalkóhóls (sjá kafla 6.1) má ekki gefa nýburum eða fyrirburum enoxaparin natríum samsetningu í fjölskammta hettuglösum (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Léttheparín eru líffræðileg lyf. Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennt

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindaþungi, 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 ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar)
Notkun enoxaparin natríum 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.
Enoxaparin natríum á að nota með ýtrustu varúð hjá sjúklingum með sögu um ónæmistengda blóðflagnafæð af völdum heparíns (>100 dagar) án mótefna í blóði. Ákvörðun um notkun enoxaparin natríum 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. danaparoid natríum eða lepirudin).

Eftirlit með blóðflagnafjölda

Fyrir sjúklinga með blóðflögufjölda undir 80 G/l má aðeins íhuga segavarnarmeðferð á einstaklingsgrundvelli og með nánu eftirliti.

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheparína. Ef blóðflagnafæð kemur fram er það yfirleitt á milli 5. og 21. dags frá upphafi meðferðar með enoxaparin natríum.
Hætta á ónæmistengdri 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 enoxaparin natríum er hafin og síðan reglulega meðan á meðferðinni stendur.
Ef klínísk einkenni benda til ónæmistengdrar blóðflagnafæðar af völdum heparíns (ný tilvik segareks í slagæðum og/eða bláæðum, sársaukafull húðskemmd á stungustað, ofnæmis- eða óþolsviðbrögð 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 enoxaparin natríum og láta sjúklinginn skipta yfir í aðra segavarnarmeðferð 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 enoxaparin natríum þegar aukin hætta er á blæðingum eins og til dæmis við:

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

Rannsóknaniðurstöður

Í skömmtum, sem notaðir eru til fyrirbyggjandi meðferðar við bláæðasegasjúkdómum hefur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Þessi gildi eru því hvorki hentug né áreiðanleg til að mæla virkni enoxaparin natríum.

Mænu-/utanbastsdeyfing eða mænuástunga

Ekki má framkvæma mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu innan 24 klst. frá gjöf enoxaparin natríum í læknanlegum skömmtum (sjá einnig kafla 4.3).
Greint hefur verið frá blæðingum í mænu/utanbasti sem leiðir af sér langvarandi eða varanlega lömun við samhliða notkun enoxaparin natríum og mænu-/utanbastsdeyfingar eða mænuástungu. Þetta kemur mjög sjaldan fyrir við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammta af enoxaparin natríum eða minni, einu sinni á dag. Hætta á þessu er meiri ef utanbastsleggur er hafður inniliggjandi eftir aðgerð og við samtímis notkun 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 enoxaparin natríum samtímis utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu þarf að hafa lyfjahvörf enoxaparin natríum í huga (sjá kafla 5.2). Best er að setja upp eða fjarlægja leggi eða gera mænuástungu þegar segavarnaráhrif enoxaparin natríum 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.] þar sem brotthvarf enoxaparin natríum dregst enn meir á langinn (sjá kafla 4.2).

Ef læknirinn ákveður að nota segavarnarlyf í sambandi við utanbasts- eða mænudeyfingu eða mænuástungu á að fylgjast reglulega með sjúklingnum og öllum hugsanlegum vísbendingum 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 lækninn vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænublæðingar 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 húðdrepi og húðnetjubólga við notkun léttheparíns og í þeim tilvikum á tafarlaust að hætta meðferðinni.

Kransæðavíkkun

Til að draga eins og kostur er úr hættu á blæðingum eftir innsetningu áhalda í æðar meðan á meðferð stendur við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST-hækkunar og og bráðu hjartadrepi með ST-hækkun, verður að fylgja ráðlögðum tímamörkum milli enoxaparin natríum 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 fyrr en 6 klst. eftir gjöf síðustu inndælingu með enoxaparin natríum í bláæð/undir húð. Ef halda á meðferð með enoxaparin natríum áfram má ekki gefa næsta skammt fyrr en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

Bráð hjartaþelsbólga með sýkingu

Yfirleitt er ekki mælt með notkun heparíns hjá sjúklingum með bráða hjartaþelsbólgu 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 enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá sjúklingum með gervihjartalokur hefur ekki verið rannsökuð nægilega vel. Greint hefur verið frá einangruðum tilvikum segamyndunar sem stíflaði gervihjartalokur hjá sjúklingum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegar leiddu til dauða bæði hjá móður og fóstri.

Barnshafandi konur með gervihjartalokur
Notkun enoxaparin natríum sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur hefur ekki verið metin að fullu. Í klínískri rannsókn á barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum (100 a.e/kg (1 mg/kg) tvisvar á dag) til að draga úr hættu á bláæðasega, 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 sem stífluðu gervihjartalokurnar hjá barnshafandi konum með gervihjartalokur sem fengu enoxaparin natríum 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 hætta 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 hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

- Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eykst útsetning fyrir enoxaparin natríum og eykur það hættu á blæðingum. Hjá þessum sjúklingum er mælt með nánu klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastigsnýrnasjúkdóm (kreatínínúthreinsun <15 ml/mín.) þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir hjá þessum hóp 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, þar sem útsetning fyrir enoxaparin natríum 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 lifrarstarfsemi

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

Lítil 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 enoxaparin natríum, 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 bláæðasega. Öryggi og verkun fyrirbyggjandi skammta hjá sjúklingum í ofþyngd (BMI>30 kg/m^2) er ekki fullþekkt, og skammtaaðlögun er álitamál. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum með tilliti til einkenna bláæðasega.

Blóðkalíumhækkun

Heparín geta bælt aldosteronseytingu nýrnahetta sem veldur blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum með t.d. sykursýki, langvinna nýrnabilun, efnaskiptablóðsýringu, hjá sjúklingum sem not lyf sem vitað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

Benzýlalkóhól

Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.
Gjöf benzýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum og dauðsföllum hjá nýburum (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) (sjá kafla 4.3). Lágmarksmagn benzýlalkóhóls sem getur valdið eiturverkunum er ekki þekkt. Benzýlalkóhól getur einnig valdið eiturverkunum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára vegna aukinnar hættu á uppsöfnun.
Ekki skal nota mikið rúmmál af lyfjum sem innihalda benzýlalkóhól nema með varúð og einungis ef nauðsyn krefur hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi eða á meðgöngu, vegna hættu á uppsöfnun benzýlalkóhóls og eiturverkana þess (blóðsýring).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bráð útbreidd graftarútþot

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 náið 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).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun 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 enoxaparin natríum hefst, nema ef brýnar ástæður eru fyrir notkuninni. Við notkun slíkrar samsetningar á að hafa náið klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náið með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.
Þetta á við um eftirfarandi lyf:

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

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja og enoxaparin natríum:

- *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 auka kalíumgildi*

Lyf sem auka kalíumgildi í sermi má gefa samtímis enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum fari yfir fylgju á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um fyrsta þriðjung meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana eða vanskapandi áhrifa á fóstur og nýbura (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir sýna að enoxaparin berst aðeins óverulega yfir fylgju.
Enoxaparin natríum á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náið með konum á meðgöngu sem fá enoxaparin natríum 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 utanbastsdeyfing er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Þar sem benzýlalkóhól getur borist yfir fylgju er mælt með því að nota samsetningu sem inniheldur ekki benzýlalkóhól.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort óbreytt enoxaparin skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður enoxaparin eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásog enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. Inhixa má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Enoxaparin natríum hefur verið metið hjá yfir 15.000 sjúklingum sem fengu enoxaparin natríum 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 (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrepi með ST-hækkun.

Meðferðaráætlun enoxaparin natríum í þessum klínísku rannsóknum var breytileg eftir ábendingum. Skammtur enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 (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 enoxaparin natríum 3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur 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 langtímameðferðar með enoxaparíni við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein er svipað og öryggi þess við meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki.

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútþot (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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

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

Ónæmiskerfi
Algengar: Ofnæmisviðbrögð
Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/óþolsviðbrögð 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 lömun (sjá kafla 4.4)

Lifur og gall
Mjög algengar: Aukning lifrarensíma (aðallega transamínasa >3 föld eðlileg efri mörk)
Sjaldgæfar: Lifrarfrumuskemmd*
Mjög sjaldgæfar: Gallteppulifrarskaði*

Húð og undirhúð
Algengar: Ofsakláði, kláði, hörundsroði
Sjaldgæfar: Húðbólga með bólum
Mjög sjaldgæfar: Hárlos*
Mjög sjaldgæfar: 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 blöðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.
Tíðni ekki þekkt: Bráð útbreidd graftarútþot

Stoðkerfi og stoðvefur
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 (eins og bjúgur, blæðing, ofnæmi, bólga, fyrirferð, verkur eða viðbrögð)
Sjaldgæfar: Staðbundin erting, húðdrep á stungustað

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

<u>Lýsing á völdum aukaverkunum</u>

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 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	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndræ gt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun

Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α]	*Mjög algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	*Algeng* [b]*:* **Blæðing**	*Algengar* Blæðing[α] *Mjög sjaldgæfar* Blæðing aftan lífhimnu	*Algengar* Blæðing[α] *Sjaldgæfar* Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

[α] T.d.margúll, flekkblæðing nema við stungustaðinn, margúll ásamt sári, blóð í þvagi, blóðnasir og blæðing í meltingarvegi.
[b]: tíðni er byggð á afturvirkri rannsókn á skrá með 3526 sjúklingum (sjá kafla 5.1)

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun (sjá kafla 4.4, eftirlit með blóðflögufjölda)

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsegaí djúpum bláæðum með eða án blóðsegarekstil lungna	Langtíma meðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki hjá sjúklingum með virkt krabbamein.	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Mjög algengar* Blóðflagnafjölgun[β] *Algengar* Blóðflagnafæð	*Tíðni ekki þekkt:* **Blóðflagnafæð**	*Sjaldgæfar* Blóðflagnafæð	*Algengar* Blóðflagnafjölgun[β], blóðflagnafæð *Koma örsjaldan fyrir* Ofnæmisblóðflagnafæð

[β] Blóðflögur aukning >400 g/l

Börn

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

Gjöf benzýlalkóhóls í bláæð hefur verið tengd alvarlegum aukaverkunum og dauðsföllum hjá nýburum (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) (sjá kafla 4.3).
Benzýlalkóhól getur einnig valdið eiturverkunum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára vegna aukinnar hættu á uppsöfnun (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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Vísbendingar og einkenni
Ofskömmtun enoxaparin natríum í ógáti við gjöf í bláæð, við skilun eða við gjöf undir húð getur valdið blæðingarfylgikvillum. Ólíklegt er að enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sem gefinn var. 1 mg af prótamíni upphefur segavarnar verkun 100 a.e. (1 mg) enoxaparin natríum ef enoxaparin natríum hefur verið gefið innan síðustu 8 klst. Ef meira en 8 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið eða ef gefa þarf prótamín aftur eru 0,5 mg af prótamíni gefin með innrennslki fyrir hverjar 100 a.e. (1 mg) af enoxaparin natríum. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan enoxaparin natríum var gefið þarf ekki nauðsynlega að gefa prótamín. Þó er aldrei hægt að upphefja and-Xa verkun enoxaparin natríum að fullu (að hámarki um 60%), jafnvel ekki með stórum skömmtum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Inhixa er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindaþunga 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 enoxaparin natríum mikla virkni gegn storkuþætti Xa (and-Xa) (u.þ.b. 100 a.e./mg) og litla virkni gegn þætti IIa (and-IIa) eða segavarnaráhrif (u.þ.b. 28 a.e./mg), hlutfallið er 3,6. Þessi segavarnaráhrif er til staðar fyrir tilstilli andtrombíns III (ATIII), sem hefur segavarnaráhrif hjá mönnum.

Til viðbótar við and-Xa/IIa virknina hafa frekari segavarnar- og bólgueyðandi eiginleikar enoxaparin komið fram í rannsóknum hjá heilbrigðum og sjúklingum, sem og í forklínískum líkönum. Þessir eiginleikar eru m.a. ATIII-háð hömlun annarra storkuþátta eins og VIIa-storkuþáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðaþeli í blóðrás. Vitað er að þessir þættir stuðla að heildar segavarnaráhrifum enoxaparin natríum.
Þegar enoxaparin natríum er notað fyrirbyggjandi hefur það ekki marktæk áhrif á aPTT (activated partial thromboplastin time). Þegar það er notað til læknandi 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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð meðan á sjúkrahúsvist stóð, slembiraðað eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum en lyfleysu, ekki var greint frá blóðsegareki til lungna. Engin alvarleg blæðing kom fram.
Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 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 bláæðasegasjúkdóma (%)	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 enoxaparin natríum 4.000 a.e. (40 mg) undir húð, slembiraðað í meðferðarhóp eftir útskrift og fengu enoxaparin natríum 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 bláæðasegsjúkdóma meðan á framlengdri fyrirbyggjandi meðferð stóð marktækt lægri fyrir enoxaparin natríum en fyrir lyfleysu fyrir heildartilvik bláæðasegasjúkdóma (enoxaparin natríum 21 [16%] miðað við lyfleysu 45 [34.4%]; p=0,001) og nálægan djúpbláæðasega (enoxaparin natríum 8 [6,1%] miðað við lyfleysu 28 [21,4%]; p=<0,001). Enginn munur var á alvarlegum blæðingum hjá enoxaparin natríum hópnum og lyfleysu hópnum.

Framlengd fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláæðasega eftir krabbameinsskurðaðgerð
Í tvíblindri, fjölsetra rannsókn var gerður samanburður á fjögurra vikna og einnar viku fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum með tilliti til öryggis og verkunar hjá 332 sjúklingum sem gengust undir valkvæða skurðaðgerð vegna krabbameins í kvið eða grindarholi. Sjúklingar fengu enoxaparin natríum (4.000 a.e. (40 mg) undir húð) daglega í 6 til 10 daga og fengu síðan samkvæmt slembivali enoxaparin natríum eða lyfleysu í 21 dag til viðbótar. Tvíhliða æðamyndataka var gerð á milli daga 25 og 31 eða fyrr ef einkenni bláæðasega komu fram. Sjúklingunum var fylgt eftir í þrjá mánuði. Fyrirbyggjandi meðferð með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum í eina viku. Tíðni bláæðasega í lok tvíblinda fasans var 12,0 % (n=20) í lyfleysuhópnum og 4,8% (n=8) í enoxaparin natríum 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 tvíblinda tímabilinu eða eftirfylgnitímabilinu.

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

Í tvíblindri fjölsetra, rannsókn með samhliða hópum var enoxaparin natríum 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 hreyfigetu 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 öndunarbilun eða langvinna öndunarbilun með fylgikvilla og bráða sýkingu eða bráðan gigtsjúkdóm ef tengsl voru við a.m.k. einn áhættuþátt

bláæðasega (aldur ≥75 ár, krabbamein, fyrri bláæðasegi, offita, æðahnútar, hormónameðferð og, langvinn hjarta- eða öndunarbilun).
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 enoxaparin natríum marktækt úr tíðni bláæðasega miðað við lyfleysu. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Heildartilvik djúpbláæðasega (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Bláæðasegi = felur í sér djúpbláæðasega, blóðsegarek til lungna og dauðsfall sem er talið eiga upptök sín í bláæðasega
* p gildi miðað við lyfleysu =0,0002

U.þ.b. 3 mánuðum eftir skráningu í rannsóknina var tíðni of bláæðasega áfram marktækt lægri í enoxaparin natríum 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% enoxaparin natríum 2.000 a.e. (20 mg) hópnum og 12,6% og 1,7% í enoxaparin natríum 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 voru innlagðir á sjúkrahúsi og fengu meðferð með (i) enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð, (ii) enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) á 12 klst. fresti undir húð eða (iii) heparín hleðsluskammt 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 rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagaður í samræmi við próthrombíntíma til að fá fram INR 2,0 til 3,0). Byrjað var með enoxaparin natríum innan 72 klst. eða hefðbundna heparínmeðferð og haldið áfram í 90 daga. Enoxaparin natríum eða hefðbundin heparínmeðferð var að lágmarki í 5 daga eða þar til markgildi INR með warfarin natríum var náð. Meðferð með enoxaparin natríum er jafngild hefðbundinni heparínmeðferð í að draga úr hættu á endurkomu bláæðasega (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna). Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflunni hér á eftir.

	Enoxaparin natríum 150 a.e./kg (1,5 mg/kg) einu sinni á dag undir húð n (%)	Enoxaparin natríum 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 bláæðasega	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)

(%)			
• Eingöngu djúpbláæðasegi (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Nálægur djúpbláæðasegi (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Blóðsegarek til lungna (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Bláæðasegi (djúpbláæðasegi og/eða blóðsegarek til lungna)
* 95% öryggisbil fyrir meðferðarmismun fyrir heildartilvik bláæðasega er:
- enoxaparin natríum einu sinni á dag miðað við heparín (-3,0 til 3,5)
- enoxaparin natríum á 12 klst. fresti miðað við heparín (-4,2 til 1,7).

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

Langtímameðferð við segamyndun í djúpbláæðum og lungnablóðreki og forvörn gegn endurkomu hjá sjúklingum með virkt krabbamein

Í klínískum rannsóknum með takmörkuðum fjölda sjúklinga virtist tilkynnt tíðni endurkomu bláæðasegareks hjá sjúklingum sem fengu meðferð með enoxaparíni einu sinni eða tvisvar á dag í 3 til 6 mánuði vera sambærileg tíðni með varfaríni.

Verkun í raunaðstæðum var metin hjá 4.451 sjúklingi með bláæðasegarek með einkennum og virkt krabbamein úr fjölþjóðlegu skránni RIETE yfir sjúklinga með bláæðasegarek og önnur segavandamál. 3.526 fengu enoxaparín með inndælingu undir húð í allt að 6 mánuði og 925 sjúklingar fengu inzaparín eða dalteparín undir húð. Af þeim 3.526 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með enoxaparíni fékk 891 sjúklingur 1,5 mg/kg einu sinni á dag sem upphafsmeðferð og langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins einu sinni á dag), 1.854 sjúklingar fengu fyrst 1,0 mg/kg tvisvar á dag og því næst langtímameðferð í allt að 6 mánuði (aðeins tvisvar á dag) og 687 sjúklingar fengu 1,0 mg/kg tvisvar á dag sem upphafsmeðferð og því næst 1,5 mg/kg einu sinni á dag (tvisvar á dag í einu sinni á dag) sem langtímameðferð í allt að 6 mánuði. Meðallengd meðferðar þar til meðferðaráætlun var breytt var 17 dagar og miðgildi lengdar var 8 dagar. Enginn marktækur munur var á endurkomutíðni bláæðasegareks í meðferðarhópunum tveimur (sjá töflu), þar sem enoxaparín uppfyllti fyrirframskilgreinda viðmiðun um jafngildi upp á 1,5 (áhættuhlutfall aðlagað eftir viðeigandi hjábreytum 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja að því er varðar áhættu á meiriháttar (banvænum eða ekki banvænum) blæðingum og dauðsföllum af hvaða ástæðu sem er (sjá töflu).

Tafla. Verkun og öryggi í RIETECAT-rannsókn

Útkoma	**Enoxaparín n=3526**	**Annað heparín með lágum sameindaþunga n=925**	**Aðlagað áhættuhlutfall enoxaparíns/annars heparíns með lágum sameindaþunga [95% öryggisbil]**
Endurkoma bláæðasegareks	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Meiriháttar 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]
Heildardauði	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Hér á eftir er yfirlit yfir útkomu þeirra sem luku 6 mánuðum eftir meðferðaráætlun í RIETECAT-rannsókninni:

Tafla. Útkoma eftir 6 mánuði á meðal sjúklinga sem luku meðferð í 6 mánuði, eftir meðferðaráætlun

Tíðni útkomu (%) (95% CI)	**Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir**						**Heparín með lágum sameindaþunga samþykkt af ESB**
	Enoxaparín, allar meðferðaráætlanir	**Enoxaparín einu sinni á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag**	**Enoxaparín tvisvar á dag í einu sinni á dag**	**Enoxaparín einu sinni á dag í tvisvar á dag**	**Enoxaparín, skipt oftar en einu sinni**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Endurkoma bláæðasegareks	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%)
Meiriháttar 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 blæðingar sem ekki höfðu klínískt vægi	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%)
Dauðsföll 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%)
Banvænt lungnablóðrek eða banvæn blæðing	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% CI							

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepi án ST hækkunar

Í stórri fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadreps (non-Q-wave) slembiraðað og fengu í tengslum við asetýlsalicýlsýru (100 til 325 mg einu sinni á dag) annaðhvort enoxaparin natríum 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti eða óklofið heparín í bláæð aðlagað 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, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin

natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadreps og dauðsfalla, með lækkun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækkun 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 hjartadrepi 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 enoxaparin natríum hleðsluskammt í bláæð ásamt 100 a.e. (1 mg/kg) undir húð og síðan 100 a.e. (1 mg/kg) á 12 klst. fresti eða óklofið 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 enoxaparin natríum voru minnkaðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatíníntúthreinsun< 30 ml/mín) og hjá öldruðum ≥ 75 ára. Meðferð með inndælingu enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum meðferð var kransæðavíkkunin því gerð meðan þeir voru á meðferð með enoxaparin natríum, 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) hleðsluskammtur enoxaparin natríum í bláæð ef síðasti skammtur undir húð var gefinn meira en 8 klst. fyrir blástur.
Í samanburði við óklofið heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr tíðni aðalendapunktsins sem var samsettur úr dauðsfalli af hvaða orsök sem var og endurteknu hjartadrepi á fyrstu 30 sólarhringunum eftir slembiröðun [9,9% í enoxaparin natríum hópnum samanborið við 12,0% í hópnum sem fékk óklofið heparín] með 17% hlutfallslegri áhættuminnkun (P<0,001).
Ávinningur meðferðar með enoxaparin natríum, sem var augljós hjá mörgum verkunarniðurstöðum, kom fram eftir 48 klst., en á þeim tímapunkti hafði hlutfallsleg áhætta á endurteknu hjartadrepi lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni (p<0,001).
Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópunum þ.m.t aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrra hjartadrep, gerð fíbrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst.
Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum i í samanburði við meðferð með óklofnu 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 enoxaparin natríum hópnum (10,1%) en í heparínhópinn (12,2%), sem samsvarar 17% hlutfallslegri áhættuminnkun enoxaparin natríum í vil.
Tíðni alvarlegra blæðinga eftir 30 daga var marktækt hærri (p<0,0001) í enoxaparin natríum hópnum (2,1%) en í heparínhópnum (1,4%). Hærri tíðni blæðinga frá meltingarvegi var í enoxaparin natríum hópnum (0,5%) en heparínhópnum(0,1%) en tíðni innankúpublæðinga var svipuð í báðum hópunum 0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).
Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögunum héldust í þá 12 mánuði sem sjúklingunum var fylgt eftir.

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á birtum heimildum virðist notkun enoxaparin natríum 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 og aukin hætta 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 enoxaparin natríum 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 gildaða amídólýtíska aðferð.

Frásog

Nýting enoxaparin natríum 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 (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg) skammta, talið upp i sömu röð.

3.000 a.e. (30 mg) hleðsluskammtur í bláæð sem fylgt var strax eftir með 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti skilaði hámarks-and-Xa þéttni sem var 1,16 a.e./ml (n=16), og meðalútsetning svaraði til 88% af þéttni 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 lágmarksgildi 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum mælt sem and-Xa virkni er u.þ.b. 4,3 lítrar og virðist vera nálægt blóðrúmmáli.

Umbrot

Enoxaparin natríum umbrotnar einkum í lifur við það að súlfathópur klofnar frá sameindinni og/eða við klofnun í efni með minni sameindaþunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Brotthvarf

Úthreinsun enoxaparin natríum 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 á lyfjahvörfum enoxaparin natríum eru lyfjahvörf enoxaparin natríum ekki frábrugðin hjá öldruðum og yngri einstaklingum þegar nýrnastarfsemi er eðlileg.
Þar sem vitað er að nýrnastarfsemi skerðist með aldrinum getur hægt á brotthvarfi enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum sé minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Örlítil 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 endurtekinna 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 enoxaparin natríum virðast svipuð og hjá samanburðarhóp 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 hærra 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/m^2) 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).

Lyfjahvarfa milliverkanir

Engar lyfjahvarfa milliverkanir komu í ljós á milli enoxaparin natríum og thrombínsundrandi lyfja við samhliða gjöf.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

Enoxaparin natríum sýndi ekki fram á stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófunum, þar á meðal Ames-prófi, prófi á framstökkbreytingum í eitlaæxlisfrumum í músum, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á i*n vitro* litningafrávikspróf á eitilfrumum og *in vivo* litningafrávikspróf á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kanínum með enoxaparin natríum 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 enoxaparin natríum. Enoxaparin natríum 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

Benzýlalkóhól
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Má ekki blanda við önnur lyf.

Inndæling (á hleðsluskammti) í bláæð (eingöngu fyrir STEMI ábendinguna)

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 28 daga við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni má geyma lyfið í að hámarki 28 daga við 25°C eftir að umbúðir hafa verið rofnar. Aðrir geymslutímar og aðstæður við notkun eru á ábyrgð notandans.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klst. við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutímar og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin og eftir blöndun, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml ml af lausn í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af gerð I sem innsiglað er með inndælingartappa úr gúmmíi og hvítri ál-plasthettu í pappaöskju.

Pakkningastærðir með 1 eða 5 hettuglösum sem innihalda 10 ml.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa í vatni fyrir stungulyfi (sjá kafla 4.2).

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/09/2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/08/2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Lýðveldið Kína

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Lýðveldið Kína

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Pólland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkningar með 1, 2, 6, 10, 20, 50 eða 90)

1. HEITI LYFS

Inhixa 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Enoxaparín

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (0,2 ml) inniheldur 2.000 IU (20 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta
2 áfylltar sprautur
6 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
20 áfylltar sprautur
50 áfylltar sprautur
2 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með nálarvörn
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
20 áfylltar sprautur með nálarvörn
50 áfylltar sprautur með nálarvörn
90 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með handbók á nál
10 áfylltar sprautur með handbók á nál
20 áfylltar sprautur með handbók á nál
2 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn
6 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ (pakkningar með 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 eða 90)

1. HEITI LYFS

Inhixa 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Enoxaparín

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (0,4 ml) inniheldur 4.000 IU (40 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
5 áfylltar sprautur
6 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
20 áfylltar sprautur
30 áfylltar sprautur
50 áfylltar sprautur
2 áfylltar sprautur með nálarvörn
5 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með nálarvörn
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
20 áfylltar sprautur með nálarvörn
30 áfylltar sprautur með nálarvörn
50 áfylltar sprautur með nálarvörn
90 áfylltar sprautur með nálarvörn
2 áfylltar sprautur með handbók á nál
6 áfylltar sprautur með handbók á nál
10 áfylltar sprautur með handbók á nál
20 áfylltar sprautur með handbók á nál
50 áfylltar sprautur með handbók á nál
2 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn
6 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098

EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 4.000 a.e. (40 mg)/ 0,4 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ (pakkningar með 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50)

1. HEITI LYFS

Inhixa 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Enoxaparín

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (0,6 ml) inniheldur 6.000 IU (60 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
6 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
12 áfylltar sprautur
20 áfylltar sprautur
24 áfylltar sprautur
30 áfylltar sprautur
50 áfylltar sprautur
2 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með nálarvörn
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
12 áfylltar sprautur með nálarvörn
20 áfylltar sprautur með nálarvörn
24 áfylltar sprautur með nálarvörn
30 áfylltar sprautur með nálarvörn
50 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með handbók á nál
10 áfylltar sprautur með handbók á nál
12 áfylltar sprautur með handbók á nál
20 áfylltar sprautur með handbók á nál
24 áfylltar sprautur með handbók á nál
50 áfylltar sprautur með handbók á nál
2 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn
10 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102

EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 6.000 a.e. (60 mg)/ 0,6 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ (pakkningar með 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50)

1. HEITI LYFS

Inhixa 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Enoxaparín

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (0,8 ml) inniheldur 8.000 IU (80 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
6 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
12 áfylltar sprautur
20 áfylltar sprautur
24 áfylltar sprautur
30 áfylltar sprautur
50 áfylltar sprautur
2 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með nálarvörn
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
12 áfylltar sprautur með nálarvörn
20 áfylltar sprautur með nálarvörn
24 áfylltar sprautur með nálarvörn
30 áfylltar sprautur með nálarvörn
50 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með handbók á nál
10 áfylltar sprautur með handbók á nál
12 áfylltar sprautur með handbók á nál
20 áfylltar sprautur með handbók á nál
24 áfylltar sprautur með handbók á nál
50 áfylltar sprautur með handbók á nál
2 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn
10 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.

Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104

EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 8.000 a.e. (80 mg)/ 0,8 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ (pakkningar með 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 eða 90)

1. HEITI LYFS

Inhixa 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Enoxaparín

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (1 ml) inniheldur 10,000 IU (100 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
6 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
12 áfylltar sprautur
20 áfylltar sprautur
24 áfylltar sprautur
30 áfylltar sprautur
50 áfylltar sprautur
90 áfylltar sprautur
2 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með nálarvörn
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
12 áfylltar sprautur með nálarvörn
20 áfylltar sprautur með nálarvörn
24 áfylltar sprautur með nálarvörn
30 áfylltar sprautur með nálarvörn
50 áfylltar sprautur með nálarvörn
6 áfylltar sprautur með handbók á nál
10 áfylltar sprautur með handbók á nál
12 áfylltar sprautur með handbók á nál
20 áfylltar sprautur með handbók á nál
24 áfylltar sprautur með handbók á nál
50 áfylltar sprautur með handbók á nál
2 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn
10 áfylltar sprautur með UltraSafe nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094

EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 10.000 a.e. (100 mg)/ 1 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkningar með 2, 10 eða 30)

1. HEITI LYFS

Inhixa 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
enoxaparín natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (0,8 ml) inniheldur 12.000 a.e. (120 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
30 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
30 áfylltar sprautur með nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Inhixa 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
enoxaparín natríum
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (pakkningar með 2, 10 eða 30)

1. HEITI LYFS

Inhixa 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
enoxaparín natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta (1 ml) inniheldur 15.000 a.e. (150 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur
30 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur með nálarvörn
30 áfylltar sprautur með nálarvörn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Þynntu lausnina verður að nota innan 8 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Inhixa 15.000 a.e. (150 mg)/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Inhixa 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn
enoxaparín
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn
enoxaparín natríum
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLSKAMMTA ÍLÁTS

1. HEITI LYFS

Inhixa 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Enoxaparin natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) enoxaparin natríum.
Hvert hettuglas (3 ml) inniheldur 30.000 a.e. (300 mg) enoxaparin natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Benzýlalkóhól (frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli)
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Nota skal innihald fjölskammta hettuglassins innan 28 daga frá því að umbúðir voru rofnar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/071

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

FJÖLSKAMMTA ÍLÁTS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Enoxaparin natríum
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLSKAMMTA ÍLÁTS

1. HEITI LYFS

Inhixa 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Enoxaparin natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) enoxaparin natríum.
Hvert hettuglas (5 ml) inniheldur 50.000 a.e. (500 mg) enoxaparin natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Benzýlalkóhól (frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli)
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Nota skal innihald fjölskammta hettuglassins innan 28 daga frá því að umbúðir voru rofnar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/072

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Inhixa 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

FJÖLSKAMMTA ÍLÁTS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Enoxaparin natríum
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLSKAMMTA ÍLÁTS

1. HEITI LYFS

Inhixa 100.000 a.e. (1000 mg)/10 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Enoxaparin natríum

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) enoxaparin natríum.
Hvert hettuglas (10 ml) inniheldur 100.000 a.e. (1000 mg) enoxaparin natríum.

3. HJÁLPAREFNI

Benzýlalkóhól (frekari upplýsingar má finna í fylgiseðli)
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð, í bláæð.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Nota skal innihald fjölskammta hettuglassins innan 28 daga frá því að umbúðir voru rofnar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Inhixa 100.000 a.e. (1000 mg)/10 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

FJÖLSKAMMTA ÍLÁTS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Inhixa 100.000 a.e. (1000 mg)/10 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Enoxaparin natríum
Til notkunar s.c., i.v. og utan líkama

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Inhixa 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn
Inhixa 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn
Inhixa 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn
Inhixa 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
Inhixa 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn
enoxaparín natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Inhixa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Inhixa
3. Hvernig nota á Inhixa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Inhixa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Inhixa og við hverju það er notað

Inhixa inniheldur virkt efni sem kallað er enoxaparin natríum sem er léttheparín.

Inhixa verkar á tvo vegu.
1) Það kemur í veg fyrir að blóðtappar sem eru til staðar stækki. Það hjálpar líkamanum að brjóta þá niður og kemur í veg fyrir að þeir valdi skaða
2) Það kemur í veg fyrir blóðtappamyndun.

Inhixa má nota til:
- meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar í blóði
- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa við eftirfarandi aðstæður:
  - fyrir og eftir aðgerð
  - við bráðan sjúkdóm þegar tímabil með takmarkaðri hreyfigetu er framundan
  - ef þú hefur fengið blóðtappa vegna krabbameins til að koma í veg fyrir frekari blóðtappa
  - við hvikula hjartaöng (þegar nægilegt blóð nær ekki til hjarta)
  - eftir hjartaáfall
- að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við himnuskilun (hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm).

2. Áður en byrjað er að nota Inhixa

Ekki má nota Inhixa
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enoxaparin natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Einkenni ofnæmisviðbragða eru meðal annars: útbrot, kyngingar- eða öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, andliti, hálsi eða tungu.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir heparíni eða öðru léttheparíni t.d. nadroparini, tinzaparini eða dalteparini.

- ef þú hefur fengið viðbrögð við heparíni sem leiddu til verulegrar fækkunar blóðfrumna sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflögur) – þessi viðbrögð kallast blóðflagnafæð af völdum heparíns – innan síðustu 100 daga eða ef þú ert með mótefni gegn enoxaparini í blóði
- ef þér blæðir mikið eða ert með sjúkdóm þar sem mikil hætta er á blæðingu (eins og magasár, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum) þar með talin heilablæðing
- ef þú notar Inhixa vegna blóðtappa og átt að fá mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu næstu 24 klst.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Ekki á að skipta á milli notkunar Inhixa og annarra lyfja í flokki léttheparína. Það er af því að þau hafa ekki nákvæmlega eins verkun og notkunarleiðbeiningar eru ekki eins.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Inhixa er notað ef:
- þú hefur fengið viðbrögð við heparíni sem hefur valdið fækkun blóðflagna
- þú munt gangast undir mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu (sjá Aðgerðir og svæfing): tími skal líða á milli INHIXA og þessarar aðgerðar.
- þú ert með gervihjartalokur
- þú ert með hjartaþelsbólgu (sýking í innri himnu hjartans)
- þú ert með sögu um magasár
- þú hefur nýverið fengið slag
- þú ert með háan blóðþrýsting
- þú ert með sykursýki eða vandamál tengt æðum í auga af völdum sykursýki (kallað sjónukvilli af völdum sykursýki)
- þú hefur nýverið gengist undir skurðaðgerð á augum eða heila
- þú ert aldraður (eldri en 65 ára) og sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára
- þú ert nýrnasjúkdóm
- þú ert lifrarsjúkdóm
- þú ert of létt/ur eða of þung/ur
- kalíumgildi í blóði er hátt (hægt er að athuga það með blóðprófi)
- þú tekur lyf sem hafa áhrif á blæðingar (sjá kafla hér á eftir – Notkun annarra lyfja samhliða Inhixa).

Hugsanlega verða tekin blóðpróf áður en þú byrjar að nota lyfið og reglulega meðan á notkun þess stendur til þess að athuga gildi blóðstorkufrumna (blóðflagna) og kalíum í blóði.

Börn og unglingar
Öryggi og verkun Inhixa hefur ekki verið metin hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Inhixa
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- Warfarin – annað lyf sem er notað til blóðþynningar
- Asetýlsalicýlsýra (einnig þekkt sem aspirín), clopidogrel eða önnur lyf sem notuð eru til þess að koma í veg fyrir blóðtappa (sjá einnig kafla 3, Breyting á blóðþynningarmeðferð)
- Dextran stungulyf – notað sem blóðvökvalíki
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac eða bólgueyðanadi verkjalyf sem ekki eru sterar til dæmis notuð við liðbólgu og öðrum sjúkdómum
- Prednisolon, dexamethason eða önnur lyf við astma, liðagigt og öðrum sjúkdómum
- Lyf sem auka kalíumgildi í blóði eins og kalíumsölt, vatnslosandi töflur, nokkur lyf við hjartasjúkdómum.

Aðgerðir og svæfing
Ef gera á mænuástungu eða þú átt að gangst undir aðgerð með mænu- eða utanbastsdeyfingu skaltu láta lækninn vita að þú notir Inhixa. Sjá „Ekki má nota Inhixa“. Láttu lækninn einnig vita ef þú ert með vandamál tengd mænu eða ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð á mænu.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
Ef þú ert barnshafandi og með gervihjartalokur getur þú verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa. Læknirinn á að ræða þetta við þig.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir brjóstagjöf skaltu leita ráða hjá lækninum áður en þú notar lyfið.

Akstur og notkun véla
Inhixa hefur hvorki áhrif á hæfni til aksturs né notkunar véla.

Rekjanleiki
Mikilvægt er að geyma lotunúmer Inhixa. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af Inhixa skaltu skrifa niður lotunúmerið (sem er á eftir „Lot“ á umbúðunum) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað.

Inhixa inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

3. Hvernig nota á Inhixa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Lyfjagjöf
- Yfirleitt gefur læknirinn eða hjúkrunarfræðingur þér Inhixa. Það er vegna þess að það er gefið með inndælingu
- Þegar þú ferð heim getur verið að þú þurfið að halda notkun Inhixa áfram og sjá um inndælinguna
- Inhixa er venulega gefið með inndælingu undir húð
- Inhixa má gefa með inndælingu í bláæð eftir ákveðna gerð hjartaáfalls eða aðgerð
- Inhixa má nota í slagæðalegg við upphaf himnuskilunar.

Inhixa má ekki gefa í vöðva.

Hve mikið áttu að fá
- Læknirinn ákveður hve mikið Inhixa þú átt að fá. Skammturinn fer eftir ástæðu notkunarinnar.
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að þú fáir minna magn af Inhixa.

1. Til meðferðar vegna blóðtappa
   - Venjulegur skammtur er 150 a.e. (1,5 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eða 100 a.e./mg (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar tvisvar á dag.
   - Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

2. Til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við eftirfarandi aðstæður:
   - ❖ *Aðgerð eða þegar hreyfigeta er takmörkuð vegna veikinda*
     - Skammturinn fer eftir því hversu líklegt er að blóðtappi myndist. Þú færð 2.000 a.e. (20 mg) eða 4.000 a.e. (40 mg) af Inhixa daglega.
     - Ef þú átt að gangast undir aðgerð er fyrsta inndælingin yfirleitt gefin 2 klst. eða 12 klst. fyrir aðgerðina.
     - Ef þú ert með skerta hreyfigetu vegna sjúkdóms eru 4.000 a.e. (40 mg) Inhixa yfirleitt gefnar daglega.
     - Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

❖ *Eftir hjartaáfall*

Inhixa má nota við tveimur mismunandi tegundum hjartaáfalls sem kölluð eru brátt hjartadrep með ST-hækkun og hjartadrep án ST-hækkunar. Magn Inhixa sem þú færð fer eftir aldri sjúklings og tegund hjartaáfalls.

Hjartadrep án ST-hækkunar:
- Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Yfirleitt segir læknirinn þér að taka einnig asetýlsalicýlsýru (aspirín).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert yngri en 75 ára:
- Þú færð 3.000 a.e. (30 mg) af Inhixa sem upphafsskammt í bláæð.
- Samtímis færðu einnig Inhixa með inndælingu undir húð. Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Yfirleitt segir læknirinn þér að taka einnig asetýlsalicýlsýru (aspirín).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert 75 ára eða eldri:
- Venjulegur skammtur er 75 a.e. (0,75 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Hámarksskammtur Inhixa sem gefinn er með fyrstu tveimur inndælingunum er 7.500 a.e. (75 mg).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

Sjúklingar sem hafa gengist undir kransæðavíkkun:

Læknirinn getur ákveðið að gefa þér viðbótarskammt af Inhixa fyrir kransæðavíkun en það fer eftir því hvenær þú fékkst síðast Inhixa. Það er gefið með inndælingu í bláæð.

3. Kemur í veg fyrir blóðtappamyndun við blóðskilun
- Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar.
- Inhixa er bætt við í legginn sem fer úr líkamanum (slagæðarleggur) við upphaf himnuskilunar. Þetta magn nægir yfirleitt fyrir 4 klst. blóðskilun. Þó getur læknirinn gefið þér frekari 50 a.e. til 100 a.e. (0,5 til 1 mg) skammt fyrir hvert kg líkamsþyngdar ef þörf krefur.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar

Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

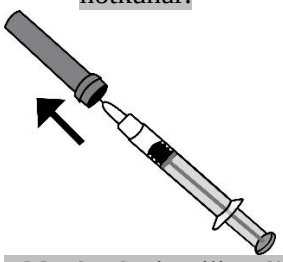
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

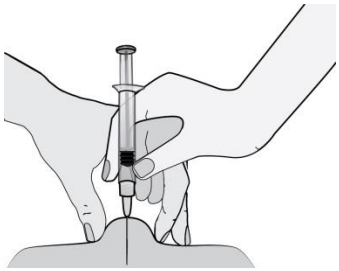


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

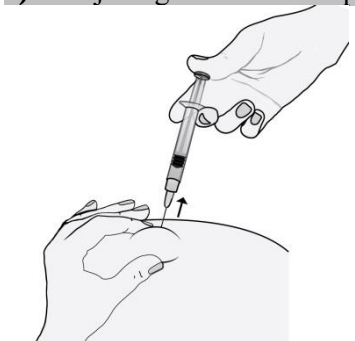
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7 Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn

Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær lausn. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

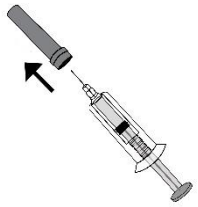
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

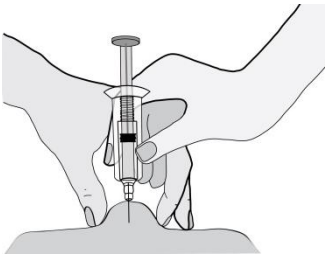


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

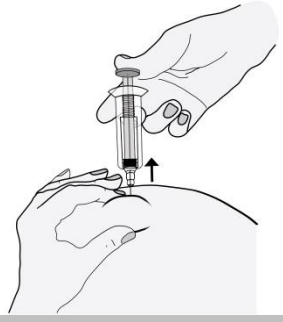
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



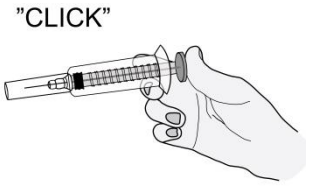
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10 Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um . Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með Ultra Save Passive-nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta UltraSafe Passive nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).

- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa

1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.

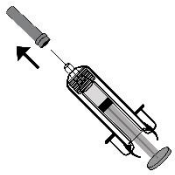
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

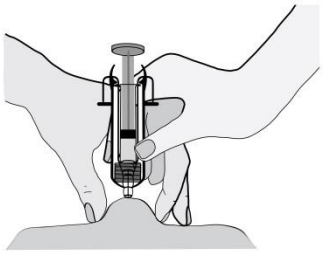


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

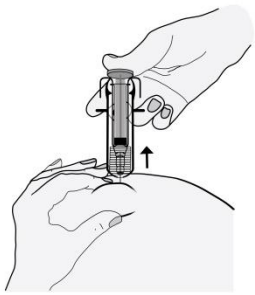
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Sleppið síðan stimplinum og leyfið sprautunni að renna til baka þar til nálin er varin að fullu og læst á sínum stað.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með handvirkri nálarvörn
Áfyllta sprautan er með áfasta handvirka nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir
slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

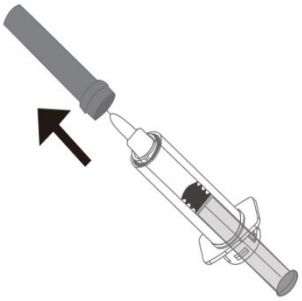
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum .
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

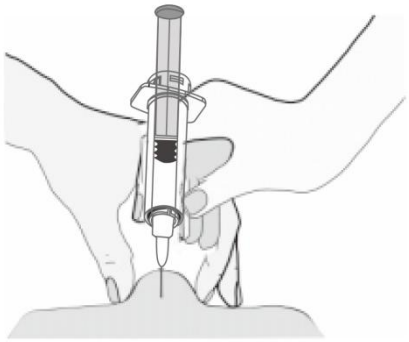


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

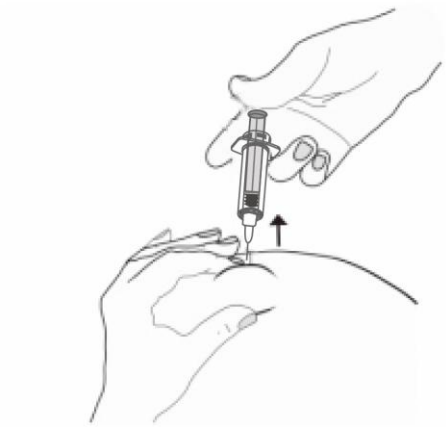
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



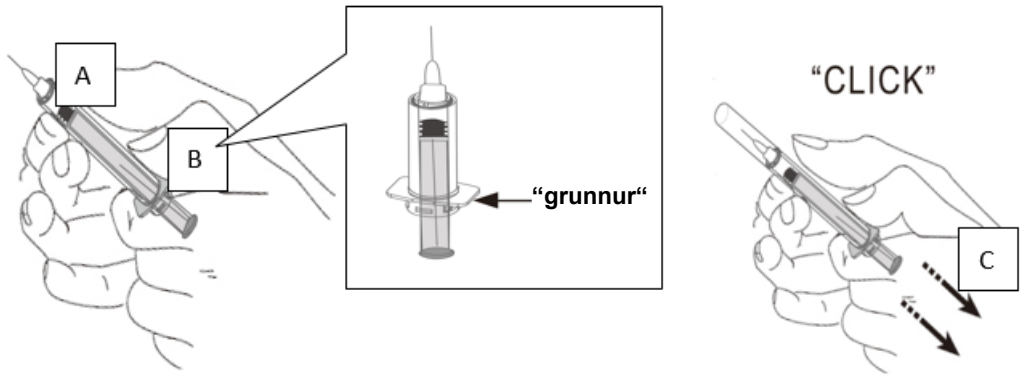
8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Haltu þétt með sprautuslönguna með annarri hendi (A). Með hinni hendinni skaltu halda í botninn, „vængi“ sprautunnar (B) og toga í grunninn þar til þú heyrir smellihljóð (C). Nú er notaða nálin algjörlega varin.



11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

- *Skipt úr Inhixa í blóðþynningarlyf sem kölluð eru K-vítamín hemlar (t.d. warfarin)*
  Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hætta meðferð með Inhixa í samræmi við það.

- *Skipt úr blóðþynningarlyfjum sem kölluð eru K-vítamínhemlar (t.d. warfarin) í Inhixa*
  Hætta á notkun K-vítamín hemla. Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hefja meðferð með Inhixa í samræmi við það.

- *Skipt úr Inhixa í meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun (t.d. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
- Hætta á töku Inhixa. Hefja á töku blóðþynningarlyfja til inntöku með beina verkun 0-2 klst. áður en næsta inndæling með Inhixa hefði farið fram, síðan er haldið áfram eins og venjulega.

- *Skipt úr meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun í Inhixa*
  Hætta skal töku blóðþynningarlyfja til inntöku. Ekki á að hefja meðferð með Inhixa fyrr en 12 klst. eftir síðasta skammt blóðþynningarlyfja til inntöku.

Ef notaður er stærri skammtur af Inhixa en mælt er fyrir um
Ef þú heldur að of mikið eða of lítið af lyfinu hafi verið notað skaltu láta lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing tafarlaust vita jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram. Ef barn fær lyfið í sig eða gleypir fyrir slysni á að fara með barnið á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að nota Inhixa
Ef skammtur gleymist á að gefa hann um leið og munað er eftir honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef haldin er dagbók getur það komið í veg fyrir að skammtur gleymist.

Ef hætt er að nota Inhixa
Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins. Mikilvægt er að þú haldir áfram að sprauta Inhixa stungulyf þar til læknirinn segir þér að hætta notkun þess. Ef þú hættir notkuninni getur þú fengið blóðtappa sem getur verið mjög hættulegt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf (lyf til að draga úr blóðstorku) getur Inhixa valdið blæðingu sem getur verið lífshættuleg. Í sumum tilvikum er ekki víst að blæðingin sé augljós.

Ef blæðing sem stöðvast ekki af sjálfu sér kemur fram eða ef einkenni mikilla blæðinga koma fram (óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti) skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
Læknirinn getur ákveðið að fylgjast enn nánar með þér eða skipta í annað lyf.

Hættu að nota Inhixa og hafðu strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing ef einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða koma fram (t.d. öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, munni, í hálsi eða augum).

Hættu að nota enoxaparín og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi:
- Rauð, hreistruð og útbreidd útbrot með hnúðum undir húðinni og blöðrum ásamt hita. Einkennin koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (bráð útbreidd graftarútþot).

Hafðu strax samband við lækninn
- Ef einhver merki eru um þrengsli í æðum vegna blóðtappa eins og:
  - krampakenndir verkir, roði, hiti eða þroti í fótum – þetta eru merki um djúpbláæðasega
  - andnauð, brjóstverkur, yfirlið eða hósti með blóðugum uppgangi – þetta eru merki um blóðsegarek til lungna
- Ef þú ert með sársaukafull útbrot með dökkrauðum blettum undir húðinni sem hverfa ekki þegar þrýst er á þá.

Hugsanlega vill læknirinn láta taka blóðpróf til að athuga blóðflagnafjölda.

Listi yfir hugsanlegar aukaverkanir:
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Blæðingar
- Hækkuð gildi lifrarensíma.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Þú færð auðveldlega marbletti. Það getur verið vegna blóðvandamáls með fækkun blóðflagna
- Bleikir blettir á húð. Þeir eru líklegri á svæðum þar sem Inhixa hefur verið gefið með inndælingu
- Húðútbrot (kláði, ofsakláði)
- Roði í húð með kláða
- Mar eða verkur á stungustað

- Fækkun rauðra blóðkorna
- Mikill fjöldi blóðflagna í blóði
- Höfuðverkur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Skyndilegur svæsinn höfuðverkur. Þetta getur bent til blæðingar í heila
- Tilfinning um eymsli og bólgu í maga. Það geta verið blæðingar í maga
- Stórir, rauðir blettir á húð með óreglulegri lögun með eða án blaðra
- Húðerting (staðbundin erting)
- Gul húð eða augnhvíta og dökkt þvag. Þetta getur bent til lifrarvandamála.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einkennin geta meðal annars verið: útbrot, kyngingar- eða öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, andliti, hálsi eða tungu
- Aukið magn kalíum í blóði. Auknar líkur eru á því hjá þeim sem eru með lifrarsjúkdóm eða sykursýki. Læknirinn getur athugað þetta með blóðprófum
- Aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (rauðkyrninga) í blóði. Læknirinn getur athugað þetta með blóðprófum
- Hárlos
- Beingisnun (auknar líkur eru á beinbroti) eftir langtímanotkun
- Náladofi, dofi og vöðvamáttleysi (einkum í neðri hluta líkamans) þegar þú hefur fengið mænuástungu eða mænudeyfingu
- Skert stjórn á þvagblöðru og þörmum (þannig að ekki er hægt að hafa stjórn á þvaglátum og hægðum).
- Hörð fyrirferð eða hnúður á stungustað.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Inhixa

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Eftir þynningu verður að nota lausnina innan 8 klukkustunda.

Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti lausnarinnar.

Inhixa áfylltu sprauturnar eru eingöngu til notkunar fyrir einn skammt. Fargið ónotuðu lyfi.
Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Inhixa inniheldur
- Virka innihaldsefnið er enoxaparín natríum.
  Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) enoxaparín natríum.
  Hver áfyllt sprauta með 0,2 ml inniheldur 2.000 a.e. (20 mg) af enoxaparín natríum.

Hver áfyllt sprauta með 0,4 ml inniheldur 4.000 a.e. (40 mg) af enoxaparín natríum.
Hver áfyllt sprauta með 0,6 ml inniheldur 6.000 a.e. (60 mg) af enoxaparín natríum.
Hver áfyllt sprauta með 0,8 ml inniheldur 8.000 a.e. (80 mg) af enoxaparín natríum.
Hver áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) af enoxaparín natríum.

- Annað innihaldsefni er vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Inhixa og pakkningastærðir

Inhixa 2.000 a.e. (20 ml)/0,2 ml er 0,2 ml af lausn í:

- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og blárri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítri polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Fæst í pakkningum með:

- 1, 2, 6, 10, 20 eða 50 áfyllt(um) sprauta(um)
- 2, 6, 10, 20, 50 eða 90 áfylltum sprautum með nálarvörn
- 6, 10 eða 20 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 6 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvörn

Inhixa 4.000 a.e. (40 ml)/0,4 ml er 0,4 ml af lausn í:

- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og gulri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítri polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn.

Fæst í pakkningum með:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 eða 50 áfylltum sprautum
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 eða 90 áfylltum sprautum með nálarvörn
- 2, 6, 10, 20 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 6 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvörn

Inhixa 6.000 a.e. (60 ml)/0,6 ml er 0,6 ml af lausn í:

- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og appelsínugulri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítri polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn.

Fæst í pakkningum með:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum með nálarvörn
- 6, 10, 12, 20, 24 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 10 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvörn

Inhixa 8.000 a.e. (80 ml)/0,8 ml er 0,8 ml af lausn í:

- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og rauðri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítri polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Fæst í pakkningum með:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum með nálarvörn
- 6, 10, 12, 20, 24 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 10 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvörn

Inhixa 10.000 a.e. (100 ml)/1 ml er 1 ml af lausn í:
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og svartri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn eða handvirkt nálarvörn; eða
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og hvítri polycarbonate stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með UltraSafe Passive nálarvörn

Fæst í pakkningum með:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 eða 90 áfylltum sprautum
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eða 50 áfylltum sprautum með nálarvörn
- 6, 10, 12, 20, 24 eða 50 áfylltar sprautur með handbók á nál
- 2 eða 10 áfylltum sprautum með UltraSafe Passive nálarvörn

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

Framleiðandi
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Inhixa 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
Inhixa 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn
enoxaparín natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Inhixa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Inhixa
3. Hvernig nota á Inhixa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Inhixa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Inhixa og við hverju það er notað

Inhixa inniheldur virkt efni sem kallað er enoxaparin natríum sem er léttheparín.

Inhixa verkar á tvo vegu.
1) Það kemur í veg fyrir að blóðtappar sem eru til staðar stækki. Það hjálpar líkamanum að brjóta þá niður og kemur í veg fyrir að þeir valdi skaða
2) Það kemur í veg fyrir blóðtappamyndun.

Inhixa má nota til:
- meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar í blóði
- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa við eftirfarandi aðstæður:
  - fyrir og eftir aðgerð
  - við bráðan sjúkdóm þegar tímabil með takmarkaðri hreyfigetu er framundan
  - ef þú hefur fengið blóðtappa vegna krabbameins til að koma í veg fyrir frekari blóðtappa
  - við hvikula hjartaöng (þegar nægilegt blóð nær ekki til hjarta)
  - eftir hjartaáfall
- að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við himnuskilun (hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm).

2. Áður en byrjað er að nota Inhixa

Ekki má nota Inhixa
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir enoxaparin natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Einkenni ofnæmisviðbragða eru meðal annars: útbrot, kyngingar- eða öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, andliti, hálsi eða tungu.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir heparíni eða öðru léttheparíni t.d. nadroparini, tinzaparini eða dalteparini.
- ef þú hefur fengið viðbrögð við heparíni sem leiddu til verulegrar fækkunar blóðfrumna sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflögur) – þessi viðbrögð kallast blóðflagnafæð af völdum heparíns – innan síðustu 100 daga eða ef þú ert með mótefni gegn enoxaparini í blóði

- ef þér blæðir mikið eða ert með sjúkdóm þar sem mikil hætta er á blæðingu (eins og magasár, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum) þar með talin heilablæðing
- ef þú notar Inhixa vegna blóðtappa og átt að fá mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu næstu 24 klst.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Ekki á að skipta á milli notkunar Inhixa og annarra lyfja í flokki léttheparína. Það er af því að þau hafa ekki nákvæmlega eins og verkun og notkunarleiðbeiningar eru ekki eins.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Inhixa er notað ef:
- þú hefur fengið viðbrögð við heparíni sem hefur valdið fækkun blóðflagna
- þú munt gangast undir mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu (sjá Aðgerðir og svæfing): tími skal líða á milli INHIXA og þessarar aðgerðar.
- þú ert með gervihjartalokur
- þú ert með hjartaþelsbólgu (sýking í innri himnu hjartans)
- þú ert með sögu um magasár
- þú hefur nýverið fengið slag
- þú ert með háan blóðþrýsting
- þú ert með sykursýki eða vandamál tengt æðum í auga af völdum sykursýki (kallað sjónukvilli af völdum sykursýki)
- þú hefur nýverið gengist undir skurðaðgerð á augum eða heila
- þú ert aldraður (eldri en 65 ára) og sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára
- þú ert nýrnasjúkdóm
- þú ert lifrarsjúkdóm
- þú ert of létt/ur eða of þung/ur
- kalíumgildi í blóði er hátt (hægt er að athuga það með blóðprófi)
- þú tekur lyf sem hafa áhrif á blæðingar (sjá kafla hér á eftir – Notkun annarra lyfja samhliða Inhixa).

Hugsanlega verða tekin blóðpróf áður en þú byrjar að nota lyfið og reglulega meðan á notkun þess stendur til þess að athuga gildi blóðstorkufrumna (blóðflagna) og kalíum í blóði.

Notkun handa börnum og unglingum
Öryggi og verkun Inhixa hefur ekki verið metin hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Inhixa
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur blóðþynningarlyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- Warfarin – annað lyf sem er notað til blóðþynningar
- Asetýlsalicýlsýra (einnig þekkt sem aspirín), clopidogrel eða önnur lyf sem notuð eru til þess að koma í veg fyrir blóðtappa (sjá einnig kafla 3, Breyting á blóðþynningarmeðferð)
- Dextran stungulyf – notað sem blóðvökvalíki
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac eða bólgueyðanadi verkjalyf sem ekki eru sterar til dæmis notuð við liðbólgu og öðrum sjúkdómum
- Prednisolon, dexamethason eða önnur lyf við astma, liðagigt og öðrum sjúkdómum
- Lyf sem auka kalíumgildi í blóði eins og kalíumsölt, vatnslosandi töflur, nokkur lyf við hjartasjúkdómum.

Aðgerðir og svæfing
Ef gera á mænuástungu eða þú átt að gangst undir aðgerð með mænu- eða utanbastsdeyfingu skaltu láta lækninn vita að þú notir Inhixa. Sjá „Ekki má nota Inhixa“. Láttu lækninn einnig vita ef þú ert með vandamál tengd mænu eða ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð á mænu.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert barnshafandi og með gervihjartalokur getur þú verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa. Læknirinn á að ræða þetta við þig.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir brjóstagjöf skaltu leita ráða hjá lækninum áður en þú notar lyfið.

Akstur og notkun véla
Inhixa hefur hvorki áhrif á hæfni til aksturs né notkunar véla.

Rekjanleiki
Mikilvægt er að geyma lotunúmer Inhixa. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af Inhixa skaltu skrifa niður lotunúmerið (sem er á eftir „Lot“ á umbúðunum) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað.

Inhixa inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast „natríumsnautt“.

3. Hvernig nota á Inhixa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Lyfjagjöf
- Yfirleitt gefur læknirinn eða hjúkrunarfræðingur þér Inhixa. Það er vegna þess að það er gefið með inndælingu
- Þegar þú ferð heim getur verið að þú þurfið að halda notkun Inhixa áfram og sjá um inndælinguna
- Inhixa er venulega gefið með inndælingu undir húð
- Inhixa má gefa með inndælingu í bláæð eftir ákveðna gerð hjartaáfalls eða aðgerð
- Inhixa má nota í slagæðalegg við upphaf himnuskilunar.

Inhixa má ekki gefa í vöðva.

Hve mikið áttu að fá
- Læknirinn ákveður hve mikið Inhixa þú átt að fá. Magnið fer eftir ástæðu notkunarinnar.
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að þú fáir minna magn af Inhixa.

1. Til meðferðar vegna blóðtappa
- Venjulegur skammtur er 150 a.e. (1,5 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eða 100 a.e./mg (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar tvisvar á dag.
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

2. Til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við eftirfarandi aðstæður:
- ❖ *Aðgerð eða þegar hreyfigeta er takmörkuð vegna veikinda*
  - Skammturinn fer eftir því hversu líklegt er að blóðtappi myndist. Þú færð 2.000 a.e. (20 mg) eða 4.000 a.e. (40 mg) af Inhixa daglega.
  - Ef þú átt að gangast undir aðgerð er fyrsta inndælingin yfirleitt gefin 2 klst. eða 12 klst. fyrir aðgerðina.
  - Ef þú ert með skerta hreyfigetu vegna sjúkdóms eru 4.000 a.e. (40 mg) Inhixa yfirleitt gefnar daglega.
  - Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

- ❖ *Eftir hjartaáfall*

Inhixa má nota við tveimur mismunandi tegundum hjartaáfalls sem kölluð eru brátt hjartadrep með ST-hækkun og hjartadrep án ST-hækkunar. Magn Inhixa sem þú færð fer eftir aldri sjúklings og tegund hjartaáfalls.

Hjartadrep án ST-hækkunar:
- Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Yfirleitt segir læknirinn þér að taka einnig asetýlsalicýlsýru (aspirín).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert yngri en 75 ára:
- Þú færð 3.000 a.e. (30 mg) af Inhixa sem upphafsskammt í bláæð.
- Samtímis færðu einnig Inhixa með inndælingu undir húð. Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Yfirleitt segir læknirinn þér að taka einnig asetýlsalicýlsýru (aspirín)
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert 75 ára eða eldri:
- Venjulegur skammtur er 75 a.e. (0,75 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Hámarksskammtur Inhixa sem gefinn er með fyrstu tveimur inndælingunum er 7.500 a.e. (75 mg).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

Sjúklingar sem hafa gengist undir kransæðavíkkun:
Læknirinn getur ákveðið að gefa þér viðbótarskammt af Inhixa fyrir kransæðavíkun en það fer eftir því hvenær þú fékkst síðast Inhixa. Það er gefið með inndælingu í bláæð.

3. Kemur í veg fyrir blóðtappamyndun við blóðskilun
- Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar.
- Inhixa er bætt við í legginn sem fer úr líkamanum (slagæðarleggur) við upphaf himnuskilunar. Þetta magn nægir yfirleitt fyrir 4 klst. blóðskilun. Þó getur læknirinn gefið þér frekari 50 a.e. til 100 a.e. (0,5 til 1 mg) skammt fyrir hvert kg líkamsþyngdar ef þörf krefur.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu án nálarvarnar

Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

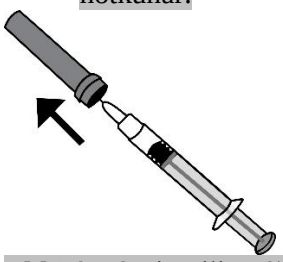
Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.

3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

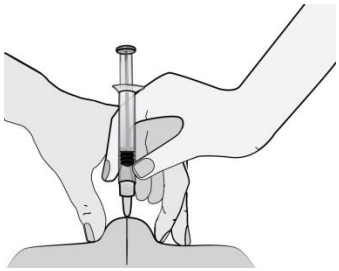


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

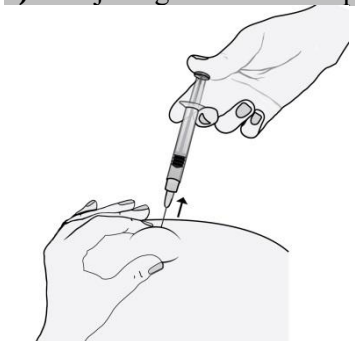
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út.



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Hvernig á að sprauta sig með Inhixa með áfylltri sprautu með nálarvörn

Áfyllta sprautan er með áfasta nálarvörn fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysni. Ef þú ert fær um að gefa þér lyfið sjálf/ur, mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig það er gert. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur ef þú hefur ekki fengið þjálfun í því. Ef þú ert ekki viss hvað þú átt að gera skaltu strax hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

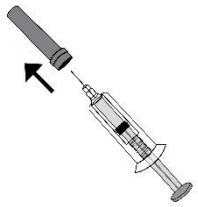
Áður en þú sprautar þig sjálf/ur með Inhixa
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á lyfinu. Ekki má nota lyfið ef dagsetningin er liðin.
- Athugaðu hvort sprautan sé skemmd og hvort vökvinn í henni sé tær. Ef ekki skaltu nota aðra sprautu.
- Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti þess.
- Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta.
- Athugaðu hvort síðasta inndæling hafi valdið roða, breytingu á húðlit, bólgu, seytli eða eymslum. Ef svo er skaltu hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing.
- Taktu ákvörðun um hvar þú ætlar að sprauta lyfinu. Skiptu um stungustað í hvert skipti sem þú sprautar á milli hægri og vinstri hliðar kviðarins. Sprauta á lyfinu rétt undir húðina á kviðnum, ekki of nálægt naflanum eða hugsanlegum örvef (að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá því).
- Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar þig með Inhixa
1) Þvoðu hendurnar og svæðið sem þú ætlar að sprauta í með sápu og vatni. Þurrkaðu vel.
2) Sittu eða liggðu í þægilegri stöðu þannig að þú náir að slaka á. Gakktu úr skugga um að þú vitir hversu miklu þú eigir að sprauta. Það hentar vel að sitja í legustól, hægindastól eða rúmi með púðum.
3) Veldu svæði á hægri eða vinstri hlið magans. Það ætti að vera að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá naflanum og út í átt að síðunum.

Mundu: Ekki sprauta þig í minna en 5 cm fjarlægð frá naflanum eða í kringum ör eða marbletti. Sprautaðu til skiptis í vinstri og hægri hlið magans, eftir því hvar þú sprautaðir þig síðast.

4) Taktu plastþynnuna sem inniheldur áfylltu sprautuna úr öskjunni. Opnaðu þynnuna og taktu áfylltu sprautuna úr henni.

5) Dragðu nálarhettuna varlega af sprautunni. Fleygðu hettunni. Sprautan er áfyllt og tilbúin til notkunar.

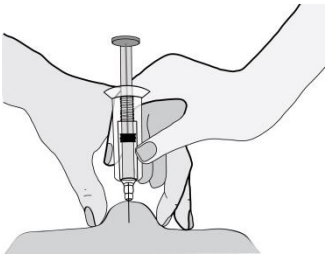


Ekki ýta á stimpilinn áður en þú sprautar þig. Þegar þú hefur fjarlægt hettuna máttu ekki láta nálina snerta neitt. Það er til þess að nálin haldist hrein (sæfð).

6) Haltu á sprautunni í hendinni sem þú skrifar með (eins og blýanti) og klíptu varlega í hreinsaða svæðið á maganum með vísifingri og þumli til að mynda fellingu í húðinni.

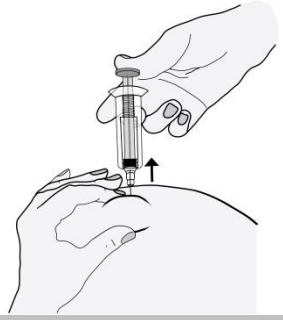
Gakktu úr skugga um að þú **haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.**

7) Haltu sprautunni þannig að nálin vísi niður (lóðrétt með 90º horni). Stingdu allri lengd nálarinnar í húðfellinguna.



8) Ýttu stimplinum niður með þumli. Þetta dælir lyfinu inn í fituvefinn á kviðnum. Gakktu úr skugga um að þú haldir í húðfellinguna meðan á inndælingunni stendur.

9) Fjarlægðu nálina með því að toga hana beint út. Ekki hætta að þrýsta á bulluna!



Til að forðast mar skaltu ekki nudda stungustaðinn eftir að þú hefur sprautað þig.

10) Ýttu fast á stimpilinn. Nálarvörnin, sem er plasthólkur, virkjast sjálfvirkt og mun hylja nálina fullkomlega.

11) Settu notuðu sprautuna í nálabox. Lokaðu vel lokinu á nálaboxinu og komdu því fyrir þar sem börn ná ekki til.

Þegar nálaboxið er fullt skaltu fleygja því eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt fyrir um. Ekki fleygja því með heimilissorpinu.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

- *Skipt úr Inhixa í blóðþynningarlyf sem kölluð eru K-vítamín hemlar (t.d. warfarin)*
  Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hætta meðferð með Inhixa í samræmi við það.

- *Skipt úr blóðþynningarlyfjum sem kölluð eru K-vítamínhemlar (t.d. warfarin) í Inhixa*
  Hætta á notkun K-vítamín hemla. Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hefja meðferð með Inhixa í samræmi við það.

- *Skipt úr Inhixa í meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun (t.d. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Hætta á töku Inhixa. Hefja á töku blóðþynningarlyfja til inntöku með beina verkun 0-2 klst. áður en næsta inndæling með Inhixa hefði farið fram, síðan er haldið áfram eins og venjulega.

- *Skipt úr meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun í Inhixa*
  Hætta skal töku blóðþynningarlyfja til inntöku. Ekki á að hefja meðferð með Inhixa fyrr en 12 klst. eftir síðasta skammt blóðþynningarlyfja til inntöku.

Ef notaður er stærri skammtur af Inhixa en mælt er fyrir um
Ef þú heldur að of mikið eða of lítið af lyfinu hafi verið notað skaltu láta lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing tafarlaust vita jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram. Ef barn fær lyfið í sig eða gleypir fyrir slysni á að fara með barnið á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að nota Inhixa
Ef skammtur gleymist á að gefa hann um leið og munað er eftir honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef haldin er dagbók getur það komið í veg fyrir að skammtur gleymist.

Ef hætt er að nota Inhixa
Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins. Mikilvægt er að þú haldir áfram að sprauta Inhixa stungulyf þar til læknirinn segir þér að hætta notkun þess. Ef þú hættir notkuninni getur þú fengið blóðtappa sem getur verið mjög hættulegt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf (lyf til að draga úr blóðstorku) getur Inhixa valdið blæðingu sem getur verið lífshættuleg. Í sumum tilvikum er ekki víst að blæðingin sé augljós.

Ef blæðing sem stöðvast ekki af sjálfu sér kemur fram eða ef einkenni mikilla blæðinga koma fram (óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti) skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
Læknirinn getur ákveðið að fylgjast enn nánar með þér eða skipta í annað lyf.

Hættu að nota Inhixa og hafðu strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing ef einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða koma fram (t.d. öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, munni, í hálsi eða augum).

Hættu að nota enoxaparín og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi:
- Rauð, hreistruð og útbreidd útbrot með hnúðum undir húðinni og blöðrum ásamt hita. Einkennin koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (bráð útbreidd graftarútþot).

Hafðu strax samband við lækninn
- Ef einhver merki eru um þrengsli í æðum vegna blóðtappa eins og:
  - krampakenndir verkir, roði, hiti eða þroti í fótum – þetta eru merki um djúpbláæðasega
  - andnauð, brjóstverkur, yfirlið eða hósti með blóðugum uppgangi – þetta eru merki um blóðsegarek til lungna
- Ef þú ert með sársaukafull útbrot með dökkrauðum blettum undir húðinni sem hverfa ekki þegar þrýst er á þá.

Hugsanlega vill læknirinn láta taka blóðpróf til að athuga blóðflagnafjölda.

Listi yfir hugsanlegar aukaverkanir
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Blæðingar
- Hækkuð gildi lifrarensíma.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Þú færð auðveldlega marbletti. Það getur verið vegna blóðvandamáls með fækkun blóðflagna
- Bleikir blettir á húð. Þeir eru líklegri á svæðum þar sem Inhixa hefur verið gefið með inndælingu
- Húðútbrot (kláði, ofsakláði)
- Roði í húð með kláða
- Mar eða verkur á stungustað

- Fækkun rauðra blóðkorna
- Mikill fjöldi blóðflagna í blóði
- Höfuðverkur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Skyndilegur svæsinn höfuðverkur. Þetta getur bent til blæðingar í heila
- Tilfinning um eymsli og bólgu í maga. Það geta verið blæðingar í maga
- Stórir, rauðir blettir á húð með óreglulegri lögun með eða án blaðra
- Húðerting (staðbundin erting)
- Gul húð eða augnhvíta og dökkt þvag. Þetta getur bent til lifrarvandamála.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einkennin geta meðal annars verið: útbrot, kyngingar- eða öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, andliti, hálsi eða tungu
- Aukið magn kalíum í blóði. Auknar líkur eru á því hjá þeim sem eru með lifrarsjúkdóm eða sykursýki. Læknirinn getur athugað þetta með blóðprófum
- Aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (rauðkyrninga) í blóði. Læknirinn getur athugað þetta með blóðprófum
- Hárlos
- Beingisnun (auknar líkur eru á beinbroti) eftir langtímanotkun
- Náladofi, dofi og vöðvamáttleysi (einkum í neðri hluta líkamans) þegar þú hefur fengið mænuástungu eða mænudeyfingu
- Skert stjórn á þvagblöðru og þörmum (þannig að ekki er hægt að hafa stjórn á þvaglátum og hægðum).
- Hörð fyrirferð eða hnúður á stungustað.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Inhixa

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.
Eftir þynningu verður að nota lausnina innan 8 klukkustunda.

Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti lausnarinnar.

Inhixa áfylltu sprauturnar eru eingöngu til notkunar fyrir einn skammt. Fargið ónotuðu lyfi.
Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Inhixa inniheldur
- Virka innihaldsefnið er enoxaparín natríum.
  Hver ml inniheldur 15.000 a.e. (150 mg) enoxaparín natríum.
  Hver áfyllt sprauta með 0,8 ml inniheldur 12.000 a.e. (120 mg) af enoxaparín natríum.

Hver áfyllt sprauta með 1 ml inniheldur 15.000 a.e. (150 mg) af enoxaparín natríum.
- Annað innihaldsefni er vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Inhixa og pakkningastærðir
Inhixa 12.000 a.e. (120 ml)/0,8 ml er 0,8 ml af lausn í:
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og fjólublárri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn.

Fæst í pakkningum með:
- 2, 10 eða 30 áfylltum sprautum
- 10 eða 30 áfylltum sprautum með nálarvörn

Inhixa 15.000 a.e. (150 ml)/1 ml er 1 ml af lausn í:
- glærum, litlausum sprautuhólki úr gleri af gerð I með áfastri nál og nálarhlíf sem lokað er með tappa úr klóróbútýlgúmmí og dökkblárri pólýprópýlen stimpilstöng. Sprautan getur auk þess verið útbúin með nálarvörn.

Fæst í pakkningum með:
- 2, 10 eða 30 áfylltum sprautum
- 10 eða 30 áfylltum sprautum með nálarvörn

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

Framleiðandi
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Inhixa 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Inhixa 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
Inhixa 100.000 a.e. (1000 mg)/10 ml stungulyf, lausn í fjölskammta íláti
enoxaparin natríum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Inhixa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Inhixa
3. Hvernig nota á Inhixa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Inhixa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Inhixa og við hverju það er notað

Inhixa inniheldur virkt efni sem kallað er enoxaparin natríum sem er léttheparín.

Inhixa verkar á tvo vegu.
1) Það kemur í veg fyrir að blóðtappar sem eru til staðar stækki. Það hjálpar líkamanum að brjóta þá niður og kemur í veg fyrir að þeir valdi skaða
2) Það kemur í veg fyrir blóðtappamyndun.

Inhixa má nota til:
- meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar í blóði
- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa við eftirfarandi aðstæður:
  - fyrir og eftir aðgerð
  - við bráðan sjúkdóm þegar tímabil með takmarkaðri hreyfigetu er framundan
  - ef þú hefur fengið blóðtappa vegna krabbameins til að koma í veg fyrir frekari blóðtappa
  - við hvikula hjartaöng (þegar nægilegt blóð nær ekki til hjarta)
  - eftir hjartaáfall
- að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við himnuskilun (hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm).

2. Áður en byrjað er að nota Inhixa

Ekki má nota Inhixa
- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir enoxaparin natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Einkenni ofnæmisviðbragða eru meðal annars: útbrot, kyngingar- eða öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, andliti, hálsi eða tungu.
- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir heparíni eða öðru léttheparíni t.d. nadroparini, tinzaparini eða dalteparini.
- Ef þú hefur fengið viðbrögð við heparíni sem leiddu til verulegrar fækkunar blóðfrumna sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflögur) – þessi viðbrögð kallast blóðflagnafæð af völdum heparíns – innan síðustu 100 daga eða ef þú ert með mótefni gegn enoxaparini í blóði

- Ef þér blæðir mikið eða ert með sjúkdóm þar sem mikil hætta er á blæðingu (eins og magasár, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum) þar með talin heilablæðing
- Ef þú notar Inhixa vegna blóðtappa og átt að fá mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu næstu 24 klst.
- Ef sjúklingurinn er fyrirburi eða nýfætt barn yngri en 1 mánaðar vegna hættu á alvarlegum eiturverkunum, þar á meðal óeðlilegri öndun (andkafaheilkenni, „gasping syndrome“).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Ekki á að skipta á milli notkunar Inhixa og annarra lyfja í flokki léttheparína. Það er af því að þau hafa ekki nákvæmlega eins og verkun og notkunarleiðbeiningar eru ekki eins.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Inhixa er notað ef:
- þú hefur fengið viðbrögð við heparíni sem hefur valdið fækkun blóðflagna
- þú munt gangast undir mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu (sjá „Aðgerðir og svæfing“): tími skal líða á milli INHIXA og þessarar aðgerðar.
- þú ert með gervihjartalokur
- þú ert með hjartaþelsbólgu (sýking í innri himnu hjartans)
- þú ert með sögu um magasár
- þú hefur nýverið fengið slag
- þú ert með háan blóðþrýsting
- þú ert með sykursýki eða vandamál tengt æðum í auga af völdum sykursýki (kallað sjónukvilli af völdum sykursýki)
- þú hefur nýverið gengist undir skurðaðgerð á augum eða heila
- þú ert aldraður (eldri en 65 ára) og sérstaklega ef þú ert eldri en 75 ára
- þú ert nýrnasjúkdóm
- þú ert lifrarsjúkdóm
- þú ert of létt/ur eða of þung/ur
- kalíumgildi í blóði er hátt (hægt er að athuga það með blóðprófi)
- þú tekur lyf sem hafa áhrif á blæðingar (sjá kafla hér á eftir „Notkun annarra lyfja samhliða Inhixa“).

Hugsanlega verða tekin blóðpróf áður en þú byrjar að nota lyfið og reglulega meðan á notkun þess stendur til þess að athuga gildi blóðstorkufrumna (blóðflagna) og kalíum í blóði.

Notkun handa börnum og unglingum
Öryggi og verkun Inhixa hefur ekki verið metin hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Inhixa
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- Warfarin – annað lyf sem er notað til blóðþynningar
- Asetýlsalicýlsýra (einnig nefnt aspirín), clopidogrel eða önnur lyf sem notuð eru til þess að koma í veg fyrir blóðtappa (sjá einnig kafla 3 „Breyting á blóðþynningarmeðferð“)
- Dextran stungulyf – notað sem blóðvökvalíki
- Ibuprofen, diclofenac, ketorolac eða bólgueyðanadi verkjalyf sem ekki eru sterar til dæmis notuð við liðbólgu og öðrum sjúkdómum
- Prednisolon, dexamethason eða önnur lyf við astma, liðagigt og öðrum sjúkdómum
- Lyf sem auka kalíumgildi í blóði eins og kalíumsölt, vatnslosandi töflur, nokkur lyf við hjartasjúkdómum.

Aðgerðir og svæfing
Ef gera á mænuástungu eða þú átt að gangst undir aðgerð með mænu- eða utanbastsdeyfingu skaltu láta lækninn vita að þú notir Inhixa. Sjá „Ekki má nota Inhixa“. Láttu lækninn einnig vita ef þú ert með vandamál tengd mænu eða ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð á mænu.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
Ef þú ert barnshafandi og með gervihjartalokur getur þú verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa. Læknirinn á að ræða þetta við þig.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir brjóstagjöf skaltu leita ráða hjá lækninum áður en þú notar lyfið.

Akstur og notkun véla
Inhixa hefur hvorki áhrif á hæfni til aksturs né notkunar véla.

Rekjanleiki
Mikilvægt er að geyma lotunúmer Inhixa. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af Inhixa skaltu skrifa niður lotunúmerið (sem er á eftir „Lot“ á umbúðunum) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað.

Inhixa inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti innan ráðlagðs skammtasviðs, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Inhixa inniheldur benzýlalkóhól
Inhixa inniheldur benzýlalkóhól (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Benzýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast andkafaheilkenni, „gasping syndrome“) hjá ungum börnum.

Ekki gefa nýburanum þínum lyfið (allt að 4 vikna gömlum) nema læknirinn ráðleggi þér það. Ekki nota það í meira en eina viku hjá ungum börnum (yngri en 3 ára) nema læknirinn eða lyfjafræðingur ráðleggi þér það.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm, ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Þetta er vegna þess að mikið magn af benzýlalkóhóli getur safnast upp í líkamanum og getur valdið aukaverkunum (kallast „efnaskiptablóðsýring“).

3. Hvernig nota á Inhixa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Lyfjagjöf
- Yfirleitt gefur læknirinn eða hjúkrunarfræðingur þér Inhixa. Það er vegna þess að það er gefið með inndælingu
- Þegar þú ferð heim getur verið að þú þurfið að halda notkun Inhixa áfram og sjá um inndælinguna
- Inhixa er venulega gefið með inndælingu undir húð.
- Inhixa má gefa með inndælingu í bláæð eftir ákveðna gerð hjartaáfalls eða aðgerð
- Inhixa má nota í slagæðalegg við upphaf himnuskilunar.

Inhixa má ekki gefa í vöðva.

Hve mikið áttu að fá
- Læknirinn ákveður hve mikið Inhixa þú átt að fá. Magnið fer eftir ástæðu notkunarinnar.
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að þú fáir minna magn af Inhixa.

1. Til meðferðar vegna blóðtappa

- Venjulegur skammtur er 150 a.e. (1,5 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eða 100 a.e./mg (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar tvisvar á dag.
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

2. Til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við eftirfarandi aðstæður:

❖ *Aðgerð eða þegar hreyfigeta er takmörkuð vegna veikinda*

- Skammturinn fer eftir því hversu líklegt er að blóðtappi myndist. Þú færð 2.000 a.e. (20 mg) eða 4.000 a.e. (40 mg) af Inhixa daglega.
- Ef þú átt að gangast undir aðgerð er fyrsta inndælingin yfirleitt gefin 2 klst. eða 12 klst. fyrir aðgerðina.
- Ef þú ert með skerta hreyfigetu vegna sjúkdóms eru 4.000 a.e. (40 mg) Inhixa yfirleitt gefnar daglega.
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

❖ *Eftir hjartaáfall*

Inhixa má nota við tveimur mismunandi tegundum hjartaáfalls sem kölluð eru brátt hjartadrep með ST-hækkun og hjartadrep án ST-hækkunar. Magn Inhixa sem þú færð fer eftir aldri sjúklings og tegund hjartaáfalls.

Hjartadrep án ST-hækkunar:
- Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Yfirleitt segir læknirinn þér að taka einnig asetýlsalicýlsýru (aspirín).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert yngri en 75 ára:
- Þú færð 3.000 a.e. (30 mg) af Inhixa sem upphafsskammt í bláæð.
- Samtímis færðu einnig Inhixa með inndælingu undir húð. Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Yfirleitt segir læknirinn þér að taka einnig asetýlsalicýlsýru (aspirín)
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert 75 ára eða eldri:
- Venjulegur skammtur er 75 a.e. (0,75 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 12 klst. fresti.
- Hámarksskammtur Inhixa sem gefinn er með fyrstu tveimur inndælingunum er 7.500 a.e. (75 mg).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá Inhixa.

Sjúklingar sem hafa gengist undir kransæðavíkkun:
Læknirinn getur ákveðið að gefa þér viðbótarskammt af Inhixa fyrir kransæðavíkun en það fer eftir því hvenær þú fékkst síðast Inhixa. Það er gefið með inndælingu í bláæð.

3. Kemur í veg fyrir blóðtappamyndun við blóðskilun
- Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar.
- Inhixa er bætt við í legginn sem fer úr líkamanum (slagæðarleggur) við upphaf himnuskilunar. Þetta magn nægir yfirleitt fyrir 4 klst. blóðskilun. Þó getur læknirinn gefið þér frekari 50 a.e. til 100 a.e. (0,5 til 1 mg) skammt fyrir hvert kg líkamsþyngdar ef þörf krefur.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

- *Skipt úr Inhixa í blóðþynningarlyf sem kölluð eru K-vítamínhemlar (t.d. warfarin)*
  Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hætta meðferð með Inhixa í samræmi við það.

- *Skipt úr blóðþynningarlyfjum sem kölluð eru K-vítamínhemlar (t.d. warfarin) í Inhixa*
  Hætta á notkun K-vítamín hemla. Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hefja meðferð með Inhixa í samræmi við það.

- *Skipt úr Inhixa í meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun (t.d. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
  Hætta á töku Inhixa. Hefja á töku blóðþynningarlyfja til inntöku með beina verkun 0-2 klst. áður en næsta inndæling með Inhixa hefði farið fram, síðan er haldið áfram eins og venjulega.

- *Skipt úr meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun í Inhixa*
  Hætta skal töku blóðþynningarlyfja til inntöku. Ekki á að hefja meðferð með Inhixa fyrr en 12 klst. eftir síðasta skammt blóðþynningarlyfja til inntöku.

Ef notaður er stærri skammtur af Inhixa en mælt er fyrir um
Ef þú heldur að of mikið eða of lítið af lyfinu hafi verið notað skaltu láta lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing tafarlaust vita jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram. Ef barn fær lyfið í sig eða gleypir fyrir slysni á að fara með barnið á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að nota Inhixa
Ef skammtur gleymist á að gefa hann um leið og munað er eftir honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef haldin er dagbók getur það komið í veg fyrir að skammtur gleymist.

Ef hætt er að nota Inhixa
Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins. Mikilvægt er að þú haldir áfram að sprauta Inhixa stungulyf þar til læknirinn segir þér að hætta notkun þess. Ef þú hættir notkuninni getur þú fengið blóðtappa sem getur verið mjög hættulegt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eins og við á um önnur blóðþynningarlyf (lyf til að draga úr blóðstorku) getur Inhixa valdið blæðingu sem getur verið lífshættuleg. Í sumum tilvikum er ekki víst að blæðingin sé augljós.

Ef blæðing sem stöðvast ekki af sjálfu sér kemur fram eða ef einkenni mikilla blæðinga koma fram (óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti) skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
Læknirinn getur ákveðið að fylgjast enn nánar með þér eða skipta í annað lyf.

Hættu að nota Inhixa og hafðu strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing ef einkenni alvarlegra ofnæmiviðbragða koma fram (t.d. öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, munni, í hálsi eða augum).

Hættu að nota enoxaparín og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi:
- Rauð, hreistruð og útbreidd útbrot með hnúðum undir húðinni og blöðrum ásamt hita. Einkennin koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (bráð útbreidd graftarútþot).

Hafðu strax samband við lækninn
– Ef einhver merki eru um þrengsli í æðum vegna blóðtappa eins og:
  - krampakenndir verkir, roði, hiti eða þroti í fótum – þetta eru merki um djúpbláæðasega
  - andnauð, brjóstverkur, yfirlið eða hósti með blóðugum uppgangi – þetta eru merki um blóðsegarek til lungna
– Ef þú ert með sársaukafull útbrot með dökkrauðum blettum undir húðinni sem hverfa ekki þegar þrýst er á þá.

Hugsanlega vill læknirinn láta taka blóðpróf til að athuga blóðflagnafjölda.

Listi yfir hugsanlegar aukaverkanir
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Blæðingar

- Hækkuð gildi lifrarensíma.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Þú færð auðveldlega marbletti. Það getur verið vegna blóðvandamáls með fækkun blóðflagna
- Bleikir blettir á húð. Þeir eru líklegri á svæðum þar sem Inhixa hefur verið gefið með inndælingu
- Húðútbrot (kláði, ofsakláði)
- Roði í húð með kláða
- Mar eða verkur á stungustað
- Fækkun rauðra blóðkorna
- Mikill fjöldi blóðflagna í blóði
- Höfuðverkur.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Skyndilegur svæsinn höfuðverkur. Þetta getur bent til blæðingar í heila
- Tilfinning um eymsli og bólgu í maga. Það geta verið blæðingar í maga
- Stórir, rauðir blettir á húð með óreglulegri lögun með eða án blaðra
- Húðerting (staðbundin erting)
- Gul húð eða augnhvíta og dökkt þvag. Þetta getur bent til lifrarvandamála.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einkennin geta meðal annars verið: útbrot, kyngingar- eða öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, andliti, hálsi eða tungu
- Aukið magn kalíum í blóði. Auknar líkur eru á því hjá þeim sem eru með lifrarsjúkdóm eða sykursýki. Læknirinn getur athugað þetta með blóðprófum
- Aukinn fjöldi hvítra blóðkorna (rauðkyrninga) í blóði. Læknirinn getur athugað þetta með blóðprófum
- Hárlos
- Beingisnun (auknar líkur eru á beinbroti) eftir langtímanotkun
- Náladofi, dofi og vöðvamáttleysi (einkum í neðri hluta líkamans) þegar þú hefur fengið mænuástungu eða mænudeyfingu
- Skert stjórn á þvagblöðru og þörmum (þannig að ekki er hægt að hafa stjórn á þvaglátum og hægðum).
- Hörð fyrirferð eða hnúður á stungustað.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Inhixa

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 28 daga við 25°C.
Frá örverufræðilegu sjónarhorni má geyma lyfið í að hámarki 28 daga við 25°C eftir að umbúðir hafa verið rofnar. Aðrir geymslutímar og aðstæður við notkun eru á ábyrgð notandans.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klukkustundir við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið tafarlaust nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutímar og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

Ekki má nota lyfið ef vart verður við breytingar á útliti lausnarinnar.

Fargið ónotuðu lyfi.
Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Inhixa inniheldur
- Virka innihaldsefnið er enoxaparin natríum.
  Hver ml inniheldur 10.000 a.e. (100 mg) enoxaparin natríum.
  Eitt hettuglas (3,0 ml) inniheldur 30.000 a.e. (300 mg) enoxaparin natríum.
  Eitt hettuglas (5,0 ml) inniheldur 50.000 a.e. (500 mg) enoxaparin natríum.
  Eitt hettuglas (10,0 ml) inniheldur 100.000 a.e. (1000 mg) enoxaparin natríum.
- Önnur innihaldsefni eru benzýlalkóhól (sjá kafla 2) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Inhixa og pakkningastærðir
- 3 ml af lausn í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af gerð I sem innsiglað er með inndælingartappa úr gúmmíi og hvítri ál-plasthettu í pappaöskju.

Fæst í pakkningum með 1 hettuglasi.

- 5 ml af lausn í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af gerð I sem innsiglað er með inndælingartappa úr gúmmíi og grárri ál-plasthettu í pappaöskju.

Fæst í pakkningum með 5 hettuglösum.

- 10 ml af lausn í glæru, litlausu hettuglasi úr gleri af gerð I sem innsiglað er með inndælingartappa úr gúmmíi og hvítri ál-plasthettu í pappaöskju.

Fæst í pakkningum með 1 eða 5 hettuglasi.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Hollandi

Framleiðandi
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warsaw
Pólland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.