

VIÐAUKI III
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS,
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

- LOVENOX (og tengd heiti) 2.000 a.e. (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 4.000 a.e. (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 6.000 a.e. (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 8.000 a.e. (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 a.e. (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn.

- LOVENOX (og tengd heiti) 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 100.000 a.e. (1.000 mg)/10 ml stungulyf, lausn

15.000 a.e./ml (150 mg/ml) stungulyf, lausn:

- LOVENOX (og tengd heiti) 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
- LOVENOX (og tengd heiti) 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

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

Áfylltar sprautur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Lykjur

10.000 a.e. (100 mg)/1,0 ml

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Fjölskammta hettuglös:

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

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

50.000 a.e. (500 mg)/5 ml

Hvert hettuglas inniheldur enoxaparin natríum 50.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 500 mg) + 75 mg benzýlalkóhól í 5,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

100.000 a.e. (1.000 mg)/10 ml

Hvert hettuglas inniheldur enoxaparin natríum 100.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 1.000 mg) + 150 mg benzýlalkóhól í 10,0 ml af vatni fyrir stungulyf.

Hjálparefni með þekkta verkun: benzýlalkóhól

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

15.000 a.e./ml (150 mg/ml) stungulyf, lausn

Áfylltar sprautur

12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparin natríum 12.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 120 mg) í 0,8 ml af vatni fyrir stungulyf

15.000 a.e. (150 mg)/1 ml

Hver áfyllt sprauta inniheldur enoxaparin natríum 15.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 150 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.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. LYFJAFORM

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LOVENOX (og tengd heiti) 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.
- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
 - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepum án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
 - Til meðferðar á bráðu hjartadrepum 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. Gjóf 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 gjóf 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 djúpláæðasega 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 blóðsegareki 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).

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 hjartadrepri án ST-hækkunar og meðferð við bráðu hjartadrepri með ST-hækkun

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur 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 hjartadrepri 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.

Börn

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

Fjölskammta hettuglós sem innihalda benzýlalkóhól

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

Aldraðir

Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepri 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 hjartadrepri 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 lifrastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (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 er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm (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 djúpb láæðasega og blóðsegreki til lungna	100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð einu sinni á dag

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepum án ST-hækkunar	100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð einu sinni á dag
Meðferð við bráðu hjartadrepum 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 hjartadrepum 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 náð klínískt eftirlit ráðlagt.

Lyfjagjöf

LOVENOX (og tengd heiti) á ekki að gefa í vöðva.

Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepum án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.

- Við bráðu hjartadrepum 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.

Áfyllta einnota 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 fáið.

- 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 loftbólur úr áfylltu sprautunni fyrir inndælingu 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. 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 saltvatni eða dextrósalausn fyrir og á eftir hleðsluskammti enoxaparin natríum í bláæð til að hreinsa legginn. Enoxaparin natríum má með öruggum hætti gefa með venjulegri saltvatnslausn (0,9%) eða 5% dextrósa í vatni.

- Upphafshleðsluskammtur 3.000 a.e. (30 mg)

Við 3.000 a.e. (30 mg) upphafshleðsluskammt er enoxaparin natríum í kvarðaðri áfylltri sprautu notað, umframmagni er þrýst 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 lítills magns er mælt með að þynna lyfið í 300 a.e./ml (3 mg/ml).

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

30 ml eru dregnir úr innrennslispokanum með sprautu og vökvanum fleygt. Dæla á öllu magni áfylltu sprautunnar 6.000 a.e. (60 mg) 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 í endanlegan 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 [próthrombíními 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 lækni 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. léttheeparíni 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 mótrefni 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).

Fjölskammta hettuglös sem innihalda benzýlalkóhól

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

- *Almennt*

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheeparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindapungi, 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 ýrtruðu 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*

Hætta á ónæmistengdri blóðflagnafæð af völdum heparíns vegna mótefna er einnig fyrir hendi við notkun léttheaparína. 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 ópolsviðbrögð 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 hættu er á blæðingum eins og til dæmis við:

- skerta blæðingarstöðvun
- sögu um magasár
- blóðþurrðarheillaslag
- 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 lömum 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 lækningin 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 lækningu 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 húðdrepum 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 hjartadrepum án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepum 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 fyrir 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 fyrir en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

- *Bráð hjartapelsbólga með sýkingu*

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

- *Gervihjartalokur*

Notkun 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 hættu á blæðingum hjá öldruðum sjúklingum (einkum hjá 80 ára og eldri). Mælt er með nánu klínísku eftirliti og hugleiða mætti skammtaminnkun hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem fengu meðferð við hjartadrepni 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 lokastignýrnasjúkdóm (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 lifrastarfsemi*

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

- *Lítill líkamsþyngd*

Þegar notaðir hafa verið fyrirbyggjandi skammtar (sem ekki hefur verið breytt í samræmi við líkamsþyngd) hjá léttum konum (<45 kg) og léttum körlum (<57 kg) hefur sést aukin útsetning fyrir 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) 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.

- *Rekjanleiki*

Léttheperín eru líffræðileg lyf. Til þess að auka rekjanleika léttheperína er mælt með að heilbrigðistarmenn skrái heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er í sjúkraskrána.

Fjölskammta hettuglös sem innihalda benzýlalkóhól

- *Benzýlalkóhól*

Gjöf lyfja sem innihalda benzýlalkóhól sem rotvarnarefni handa fyrirburum hefur verið tengd „Gasping heilkenni“ sem er lífshættulegt (sjá kafla 4.3). Benzýlalkóhól getur einnig valdið eitrunarviðbrögðum og óþolsviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára.

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 náíð klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náíð með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.

Þetta á við um eftirfarandi lyf:

- Salísýlöt til altækrar notkunar, asetýlsalísýlsýra í bólgueyðandi skömmtum og önnur bólgueyðandi gígtarlyf (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. asetýlsalísýlsýra 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 nánú 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 eitruverkana 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 lækinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náíð 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 utabastsdeyting er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Fjölskammta hettuglós sem innihalda benzýlalkóhól

Þar sem benzýlalkóhól getur farið yfir fylgju er mælt með notkun lyfjaforms 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. LOVENOX (og tengd heiti) má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum á frjósemi liggja ekki fyrir. Engin áhrif komu fram í frjósemissrannsóknum 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 segareksfyllgikvilla og fengu fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláðasega eftir bæklunarskurðaðgerð eða skurðaðgerð á kvið, 1.169 sjúklingar á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm með mjög skerta hreyfigetu sem fengu fyrirbyggjandi meðferð við djúpbláðasega, 559 vegna meðferðar á djúpbláðasega 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 djúpbláðasega í kjölfar skurðaðgerðar eða hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm með mjög skerta hreyfigetu. Við meðferð á djúpbláðasega 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).

Tafla með aukaverkunum

Aðrar aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og sem greint var frá eftir markaðssetningu (*á við aukaverkanir sem hafa komið fram eftir markaðssetningu) er lýst hér á eftir. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá 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 bláðasega, fylgikvillar nokkurra segrekstilvika var líffæradrep eða blóðþurrð í útlím (sjá kafla 4.4).

Ónæmiskerfi

- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/ópolsviðbrögð 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.

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 aukaverknum

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	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
<i>Blóð og eitlar</i>	<i>Mjög algengar</i> Blæðing^a <i>Mjög sjaldgæfar</i> Blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a	<i>Mjög algengar</i> Blæðing^a <i>Sjaldgæfar</i> Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a <i>Mjög sjaldgæfar</i> Blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a <i>Sjaldgæfar</i> Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

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

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q- wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b, blóðflagnafæð <i>Koma örsjaldan fyrir</i> Ofnæmisblóðflagnafæð

^b Blóðflögur aukning>400 g/l

Börn

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

Fjölskammta hettuglós sem innihalda benzýlalkóhól

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmun 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 innrennsli 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 skömmum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindapunga 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 æðapeli 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 læknaðis 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 djúpláæðasega 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 djúpláæðasega (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Nálægur djúpláæðasegi (%)	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 djúpláæðasega (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 djúpláæðasega 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 hópnum 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 öndunarbílun eða langvinna öndunarbílun 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 öndunarbílun).

Alls tóku 1.102 sjúklingar þátt í rannsókninni og 1.073 sjúklingar fengu meðferð. Meðferð var haldið áfram í 6 til 14 daga (miðgildi meðferðarlengdar 7 dagar). Við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammts einu sinni á dag undir húð dró 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)
• náægur 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 hópnum 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 aðlagður í samræmi við próthrombín tíma 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.

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST hækkunar

Í stórrí 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 aðlagð með tilliti til aPTT. Sjúklingarnir urðu að hafa fengið meðferð á sjúkrahúsi í a.m.k. 2 daga og mest í 8 daga þar klínísku jafnvægi var náð, 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 lækun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækun á samanlögðum tilvikum viðhélst eftir 30 daga (frá 23,3 til 19,8%; hlutfallsleg áhættuminnkun 15%). Enginn marktækur munur var á alvarlegum blæðingum þótt blæðingar á stungustað eftir gjöf undir húð væru algengari.

Meðferð við bráðu hjartadrepri 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 skömmum 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 hjartadrepum 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 hjartadrepum lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni ($p<0,001$).

Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópnum þ.m.t. aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrri hjartadrep, gerð fibrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst. Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum 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 heparínhópnum (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 hópnum (0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).

Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögnum 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 skorpulífur (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 skorpulífur 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.

Frásög

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 í 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 útsetningarlutfallið 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

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

Meðalhámarks-and-IIa virgni 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 virgni 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 sameindapunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Botthvarf

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 lifrastarfsemi

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 virgni auknum alvarleika skertrar lifrastarfsemi (metið samkvæmt Child-Pugh flokkun). Lækkunina mátti aðallega rekja til lækkunar ATIII gildis sem afleiðing af minnkaðri framleiðslu ATIII hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

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. Örlítill aukning á virkni and-Xa mæld sem AUC við jafnvægi verður þegar nýrnastarfsemi er vægt skert (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.) og meðalskert (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) eftir gjöf

endurtekinn 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

Lyfjahlvörð 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/m²) samanborið við viðmiðunarhóp í eðlilegri þyngd, en hámarks and-Xa virkni eykst ekki. Þegar skammti hefur verið breytt í samræmi við þyngd er úthreinsun minni hjá einstaklingum í yfirþyngd þegar lyfið er gefið undir húð.

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

Lyfjahvarfa milliverkanir

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

5.3 Forklínískar 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 mús, og hafði ekki litningasundrandi áhrif byggt á *in vitro* litningafrávíkisprófi á eitifrumum og *in vivo* litningafrávíkisprófi á beinmerg úr rottum.

Rannsóknir gerðar á ungafullum rottum og kaninum 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

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Lyfinu má ekki blanda saman við önnur lyf.

Inndæling (hleðsluskammtur) í bláæð (eingöngu til meðferðar við bráðu hjartadrepi með ST-hækkun) Enoxaparin natrium má gefa með jafnþrýstinni saltvatnslausn (0,9%) eða 5% dextrósalausn (sjá kafla 4.2).

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.3 Geymslupól

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.5 Gerð íláts og innihald

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: ÁFYLLT SPRAUTA

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.
{DD/MM/ÁÁÁÁ}.
{DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

1. HEITI LYFS

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 a.e. (100 mg)/10 ml stungulyf, lausn.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur enoxaparin natríum 10.000 a.e. and-Xa virkni (jafngildir 100 mg) í 10 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.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. LYFJAFORM

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LOVENOX (og tengd heiti) er ætlað fullorðnum:

- Sem fyrirbyggjandi við segamyndun í hringrás utan líkamans við blóðskilun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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.

Börn

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

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum við ábendingu í sambandi við blóðskilun.

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).

Lyfjagjöf

LOVENOX (og tengd heiti) á ekki að gefa í vöðva.

- Inndæling í slagæðarlegg:

Enoxaparin er gefið í slagæðarlegg blóðskilunarhringrásar til að koma í veg fyrir blóðsegamyndun meðan á blóðskilun stendur

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

- *Almennt*

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindapungi, 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 ýrustu 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*

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 ópolsviðbrögð 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 hættu er á blæðingum eins og til dæmis við:

- skerta blæðingarstöðvun
- sögu um magasár
- blóðþurrðarheillaslag
- 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 fibrínógens 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.

Ef lækningin 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 lækningu vita ef þeir finna fyrir einhverjum af ofangreindum einkennum. Ef grunur er um mænuþrýsting þarf að greina slíkt þegar í stað og hefja meðferð þ.m.t. hugleiða þrýstingsminnkun á mænu jafnvel þótt slík meðferð komi ekki í veg fyrir eða geri afturkræf áhrif á taugar.

- *Húðdrep/húðnetjubólga*

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

- *Bráð hjartapelsbólga með sýkingu*

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

- *Gervihjartalokur*

Notkun 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 fósttri.

- *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 hættu á blæðingum hjá öldruðum sjúklingum (einkum hjá 80 ára og eldri). Mælt er með nánú klínísku eftirliti og hugleiða mætti skammtaminnkun hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem fengu meðferð við hjartadrepi með ST-hækkun (sjá kafla 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 nánú klínísku eftirliti og huga mætti að líffræðilegum þáttum með tilliti til and-Xa virkni (sjá kafla 5.2).

Enoxaparin natríum er ekki ráðlagt hjá sjúklingum lokastignýrnasjúkdóm (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 standur.

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 lifrastarfsemi*

Enoxaparin natríum á að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi vegna aukinnar hættu á blæðingum. Skammtaaðlögun sem byggist á eftirliti með and-Xa gildi er óreiðanleg hjá sjúklingum með skorpulífur 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 nánú 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/m²) 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.

- *Rekjanleiki*

Léttheþarín eru líffræðileg lyf. Til þess að auka rekjanleika léttheþarína er mælt með að heilbrigðistarmenn skrái heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er í sjúkraskrána.

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 náð klínískt eftirlit með enoxaparin natríum og fylgjast náð með rannsóknaniðurstöðum eftir því sem við á.

Þetta á við um eftirfarandi lyf:

- Salísýlöt til altækrar notkunar, asetýlsalisýlsýra í bólguþeyðandi skömmtum og önnur bólguþeyðandi gígtarlyf (NSAID) þ.m.t. ketorolac.
- Önnur trópínsundrandi lyf (t.d. alteplasi, reteplasi, streptokinasi, tenecteplasi, urokinasi) og segavarnarlyf.

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 brjóstgjöf

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 eiturvekana 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 lækinn ákveður að brýn þörf sé á notkun þess.

Fylgjast á náð 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 utabastsdeyting 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 enoxaparins eða umbrotsefna þess í mjólk hjá rottum er mjög lítill. Frásög enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. LOVENOX (og tengd heiti) 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 djúpláæðasega eftir bæklunarskurðaðgerð eða skurðaðgerð á kvið, 1.169 sjúklingar á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm með mjög skerta hreyfigetu sem fengu fyrirbyggjandi meðferð við djúpláæðasega, 559 vegna meðferðar á djúpláæðasega með eða án blóðsegareks til lungna, 1.578 vegna meðferðar á hvikulli hjartaöng og hjartadrep (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrep 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 djúpláæðasega í kjölfar skurðaðgerðar eða hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm með mjög skerta hreyfigetu. Við meðferð á djúpláæðasega 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 hjartadrep (non-Q-wave) var skammturinn 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti og í klínísku rannsókninni á bráðu hjartadrep 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).

Tafla með aukaverkunum

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

Blóð og eitlar

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

Ónæmiskerfi

- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/ópolsviðbrögð 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 blóðrur með enoxaparini). Þeir ganga til baka eftir nokkra daga og ekki ætti að þurfa að hætta meðferð vegna þeirra.

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 aukaverknum

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 bláðum með eða án blóðsegareks til lungna	Sjúklingar með hvíkula 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	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.

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q- wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b, blóðflagnafæð <i>Koma örsjaldan fyrir</i> Ofnæmisblóðflagnafæð

^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 Ofskömmtnun

Vísbendingar og einkenni

Ofskömmtnun 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 skömmtnum af prótamínsúlfati (sjá lyfjaupplýsingar um prótamínsölt).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindapunga 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 storkupætti 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 storkupátta eins og VIIa-storkupáttar, örvun á TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibition) og minnkuð losun á von Willebrand þætti (vWF) frá æðapeli 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 læknaðis 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 tvíblindra 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 tvíblindra 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 öndunarbílun eða langvinna öndunarbílun 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 öndunarbílun).

Alls tóku 1.102 sjúklingar þátt í rannsókninni og 1.073 sjúklingar fengu meðferð. Meðferð var haldið áfram í 6 til 14 daga (miðgildi meðferðarlengdar 7 dagar). Við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammts einu sinni á dag undir húð dró 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)
• náægur 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 slembiræddur í rannsóknin og allir fengu meðferð. Allir sjúklingarnir fengu einnig warfarin natríum (skammtur aðlagður í samræmi við próthrombín tíma 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.

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepí án ST hækkunar

Í stórrí fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaangar eða hjartadrep (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 aðlagð með tilliti til aPTT. Sjúklingarnir urðu að hafa fengið meðferð á sjúkrahúsi í a.m.k. 2 daga og mest í 8 daga þar klínísku jafnvægi var náð, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaangar, hjartadrep og dauðsfalla, með lækun úr 19,8 í 16,6% (hlutfallsleg áhættuminnkun 16,2%) dag 14. Þessi lækun á samanlögðum tilvikum viðhélst eftir 30 daga (frá 23,3 til 19,8%; hlutfallsleg áhættuminnkun 15%).

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

Meðferð við bráðu hjartadrepí 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

rannsóknnum (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 hjartadrepum 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 hjartadrepum lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni ($p < 0,001$).

Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópnum þ.m.t. aldur, kyn, staðsetning hjartadreps, saga um sykursýki, saga um fyrri hjartadrep, gerð fibrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst. Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum 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 heparínhópnum (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 hópnum (0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).

Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögnum 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.

Frásög

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 í 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 útsetningarlutfallið 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

Virgni and-IIa í plasma eftir gjöf undir húð er u.þ.b. 10 sinnum minni en virgni 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 sameindapunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Botthvarf

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 4.4).

Skert lifrastarfsemi

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 lifrastarfsemi (metið samkvæmt Child-Pugh flokkun). Lækkunina mátti aðallega rekja til lækkunar ATIII gildis sem afleiðing af minnkaðri framleiðslu ATIII hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

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 endurtekinnna 4.000 a.e 40 mg skammta undir húð einu sinni á dag. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) eykst AUC við jafnvægi marktækt að meðaltali um 65% eftir endurtekna gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammts á dag undir húð (sjá kafla 4.4).

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/m²) samanborið við viðmiðunarhóp í eðlilegri þyngd, en hámarks and-Xa virkni eykst ekki. Þegar skammti hefur verið breytt í samræmi við þyngd er úthreinsun minni hjá einstaklingum í yfirþyngd þegar lyfið er gefið undir húð.

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

Lyfjahvarfa milliverkanir

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

5.3 Forklínískar 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 *in vitro* litningafráviksprófi á eitilfrumum og *in vivo* litningafráviksprófi 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

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.2 Ósamrýmanleiki

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.3 Geymslupól

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.5 Gerð íláts og innihald

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig].

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

{DD/MM/ÁÁÁÁ}.

{DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

1. HEITI LYFS

LOVENOX (og tengd heiti) 10 x 4.000 a.e. (10 x 40 mg) stungulyf, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 3,0 ml lyfjpenni inniheldur enoxaparin natríum 40.000 a.e and-Xa virkni (jafngildir 400 mg), sem jafngildir 40 stökum skömmtum af 4.000 a.e. (40 mg) enoxaparin natríum, + 45 mg benzýlalkóhól í 3,0 ml af vatni fyrir stungulyf

Hjálparefni með þekkta verkun: benzýlalkóhól
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.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. LYFJAFORM

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LOVENOX (og tengd heiti) er ætlað fullorðnum:

- Sem fyrirbyggjandi meðferð við bláæðasegasjúkdómi hjá skurðsjúklingum í meðaláhættu og í mikilli áhættu, sérstaklega við bæklunar- eða almenna skurðaðgerð þ.m.t. skurðaðgerð vegna krabbameins.
- Sem fyrirbyggjandi við bláæðasegasjúkdómum hjá sjúklingum á lyfjameðferð með bráðan sjúkdóm (eins og bráða hjartabilun, öndunarbílun, alvarlegar sýkingar eða gigtsjúkdóma) og með skerta hreyfigetu í aukinni hættu á segamyndun í bláæðum.
- Til meðferðar á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, nema þegar blóðsegarek til lungna krefst segaleysandi meðferðar eða skurðaðgerðar.
- Við bráðu kransæðarheilkenni:
 - Meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar (NSTEMI) gefið í samsettri meðferð með asetýlsalicýlsýru til inntöku.
 - Til meðferðar á bráðu hjartadrepri með ST-hækkun (STEMI), þar með talið hjá sjúklingum sem 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. fóttaferð). Ávinningur meðferðarinnar hefur ekki verið staðfestur lengur en við 14 daga meðferð.

Meðferð við djúpláðasega 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).

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

- Við meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepri án ST-hækkunar er ráðlagður skammtur 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 klínisku jafnvægi er náð. Venjuleg meðferðarlengd er 2 til 8 dagar. Mælt er með notkun asetýlsalicýlsýru hjá sjúklingum sem mega nota asetýlsalicýlsýru þar sem upphafshleðsluskammtur til inntöku er 150–300 mg (hjá þeim sem hafa ekki fengið asetýlsalicýlsýru áður) og viðhaldsskammtur 75–325 mg/dag til lengri tíma óháð meðferðaráætlun.
- Við meðferð á bráðu hjartadrepri með ST-hækkun er ráðlagður skammtur 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.

Börn

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

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

Aldraðir

Við allar ábendingar nema meðferð á hjartadrepum 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 hjartadrepum með ST-hækkun hjá sjúklingum ≥ 75 ára má ekki hefja meðferð með hleðsluskammtum 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
Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrepum án ST-hækkunar	100 a.e./kg (1 mg/kg) líkamsþyngdar undir húð einu sinni á dag
Meðferð við bráðu hjartadrepum 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 hjartadrepum 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

- Meðalskert og vægt skert nýrnastarfsemi

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

Lyfjagiöf

LOVENOX (og tengd heiti) á ekki að gefa í vöðva.

- Til að fyrirbyggja bláæðasegasjúkdóm í kjölfar skurðaðgerðar, við meðferð á djúpbláæðasega og blóðsegareki til lungna, við meðferð á hvikulli hjartaöng og hjartadrepum án ST-hækkunar á að gefa enoxaparin natríum með inndælingu undir húð.
- Við bráðu hjartadrepum með ST-hækkun á að hefja meðferð með stökum hleðsluskammtum í bláæð og strax á eftir með inndælingu undir húð.

- Gjöf undir húð, inndælingartækni:

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

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.

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

Skipt á milli enoxaparin natríum og segavarnarlyfja til inntöku

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

Auka verður klínískt eftirlit og blóðrannsóknir [próthrombíními 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.

Gjöf við mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu

Ákveði lækni að gefa segavarnarlyf í sambandi við mænu-/utanbastsdeyfingu eða mænuástungu er náð 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 skammtinum 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, fyrir benzýlalkóhóli 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).
- Vegna innihaldsefnisins benzýlalkóhól (sjá kafla 6.1) má ekki nota enoxaparin natríum penna hjá nýburum og fyrirburum (sjá kafla 4.4. og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

- *Almennt*

Ekki er hægt að skipta á milli enoxaparin natríum (einingu fyrir einingu) og annarra léttheparína. Framleiðsluferli þessara lyfja, sameindapungi, 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 ýrustu 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*

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 ópolsviðbrögð 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 hættu er á blæðingum eins og til dæmis við:

- skerta blæðingarstöðvun
- sögu um magasár
- blóðþurrðarheillaslag
- 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 fibrínógens 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 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 innliggjandi 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 lækningin 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. Sjúklingur skal bent á að þeir þurfi strax að láta lækningu 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 húðdrepum og húðnetjubólga við notkun léttheþaríns 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 hjartadrepum án ST- hækkunar og og bráðu hjartadrepum 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 fyrir en 6-8 klst. eftir að slönguslíðrið hefur verið fjarlægt. Fylgjast skal með aðgerðarstaðnum með tilliti til vísbendinga um blæðingu eða myndun margúls.

- *Bráð hjartapelsbólga með sýkingu*

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

- *Gervihjartalokur*

Notkun 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 hættu á blæðingum hjá öldruðum sjúklingum (einkum hjá 80 ára og eldri). Mælt er með nánu klínísku eftirliti og hugleiða mætti skammtaminnkun hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem fengu meðferð við hjartadrepni 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 lokastignýrnasjúkdóm (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 lifrastarfsemi*

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

- *Lítill líkamsþyngd*

Þegar notaðir hafa verið fyrirbyggjandi skammtar (sem ekki hefur verið breytt í samræmi við líkamsþyngd) hjá léttum konum (<45 kg) og léttum körlum (<57 kg) hefur sést aukin útsetning fyrir

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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) 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 vítað er að auka kalíum (sjá kafla 4.5). Fylgjast á reglulega með kalíum í plasma einkum hjá sjúklingum í áhættu.

- *Rekjanleiki*

Léttheeparín eru líffræðileg lyf. Til þess að auka rekjanleika léttheaparína er mælt með að heilbrigðistarfmenn skrái heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er í sjúkraskrána.

- *Benzýlalkóhól*

Gjöf lyfja sem innihalda benzýlalkóhól sem rotvarnarefni handa fyrirburum hefur verið tengd „Gasping heilkenni“ sem er lífshættulegt (sjá kafla 4.3). Benzýlalkóhól getur einnig valdið ópolsviðbrögðum hjá ungbörnum og börnum allt að 3 ára.

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:

- Salísýlöt til altækrar notkunar, asetýlsalísýlsýra í bólguþendi skömmtum og önnur bólguþendi gígtarlyf (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. asetýlsalísýlsýra 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 brjóstgjöf

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 eiturvekana 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 lækinn 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 utabastsdeyting er fyrirhuguð er mælt með að hætta fyrst meðferð með enoxaparin natríum (sjá kafla 4.4).

Þar sem benzýlalkóhól getur farið yfir fylgju er mælt með notkun lyfjaforms 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. Frásög enoxaparin natríum eftir inntöku er ólíklegt. LOVENOX (og tengd heiti) má nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Klínísk gögn um áhrif enoxaparin natríum á frjósemi liggja ekki fyrir. Engin áhrif komu fram í frjóseminnviðunum 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 hjartadrep (none Q-wave) og 10.176 vegna meðferðar á bráðu hjartadrep 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 hjartadrep (non-Q-wave) var skammturinn 100 a.e./kg (1 mg/kg) undir húð á 12 klst. fresti og í klínísku rannsókninni á bráðu hjartadrep 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).

Tafla með aukaverkunum

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

Blóð og eitlar

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

Ónæmiskerfi

- Algengar: Ofnæmisviðbrögð
- Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmi/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.

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 aukaverkunarum

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	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar</i> Blæðing^a <i>Mjög sjaldgæfar</i> Blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a	<i>Mjög algengar</i> Blæðing^a <i>Sjaldgæfar</i> Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a <i>Mjög sjaldgæfar</i> Blæðing aftan lífhimnu	<i>Algengar</i> Blæðing^a <i>Sjaldgæfar</i> Blæðing innan höfuðkúpu, blæðing aftan lífhimnu

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

Blóðflagnafæð og blóðflagnafjölgun

Líffæra-flokkur	Fyrirbyggjandi meðferð hjá skurðsjúklingum	Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á lyfjameðferð	Sjúklingar með blóðsega í djúpum bláæðum með eða án blóðsegareks til lungna	Sjúklingar með hvikula hjartaöng og ógegndrægt (non Q-wave) hjartadrep	Sjúklingar með brátt hjartadrep með ST-hækkun
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b <i>Algengar</i> Blóðflagnafæð	<i>Mjög sjaldgæfar</i> Blóðflagnafæð	<i>Algengar</i> Blóðflagnafjölgun^b, blóðflagnafæð <i>Koma örsjaldan fyrir Ofnæmisblóðflagnafæð</i>

^b Blóðflögur aukning > 400 g/l

Börn

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

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

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.

Lyfhrif

Enoxaparin er léttheparín með meðalsameindapunga 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 æðapeli 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 læknaðar 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 djúpláðasega 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	Lyfleysa einu sinni á dag undir húð n (%)
--	---	--

	n (%)	
Allir sjúklingar sem fengu framlengda fyrirbyggjandi meðferð	90 (100)	89 (100)
Heildartilvik bláæðasegasjúkdóma	6 (6,6)	18 (20,2)
• Heildartilvik djúþbláæðasega (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Nálægur djúþbláæðasegi (%)	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 djúþbláæðasega (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 djúþbláæðasega 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 tvíblindra 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 tvíblindra 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 djúþbláæðasega 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 öndunarbílun eða langvinna öndunarbílun 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 öndunarbílun).

Alls tóku 1.102 sjúklingar þátt í rannsókninni og 1.073 sjúklingar fengu meðferð. Meðferð var haldið áfram í 6 til 14 daga (miðgildi meðferðarlengdar 7 dagar). Við gjöf 4.000 a.e. (40 mg) skammts einu sinni á dag undir húð dró 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)
• náægur 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.p.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 aðlagður í samræmi við próthrombín tíma 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.

Meðferð við hvikulli hjartaöng og hjartadrep á ST hækkunar

Í stórra fjölsetra rannsókn var 3.171 sjúklingi í bráðafasa hvikullar hjartaöngar eða hjartadrep (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 aðlagð með tilliti til aPTT. Sjúklingarnir urðu að hafa fengið meðferð á sjúkrahúsi í a.m.k. 2 daga og mest í 8 daga þar klínísku jafnvægi var náð, enduræðavæðing (revascularization procedures) eða útskrift. Nauðsynleg eftirfylgni með sjúklingnum var 30 dagar. Miðað við heparín dró enoxaparin natríum marktækt úr samanlögðum tilvikum hjartaöngar, hjartadrep 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 hjartadrep með ST-hækkun

Í fjölmennri fjölsetra rannsókn var 20.479 sjúklingum með brátt hjartadrep með ST-hækkun, sem uppfylltu öll skilyrði til segaleysandi meðferðar slembiraðað og fengu stakan 3.000 a.e. (30 mg) skammt af 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 hjartadrep 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 hjartadrep lækkað um 35%, borið saman við meðferð með óklofnu heparíni ($p < 0,001$).

Samræmi var í ávinningi meðferðar með enoxaparin natríum varðandi aðalendapunkt hjá lykilundirhópnum þ.m.t. aldur, kyn, staðsetning hjartadrep, saga um sykursýki, saga um fyrri hjartadrep, gerð fibrínleysandi lyfs sem gefið var og tími þar til meðferð með rannsóknalyfinu hófst. Marktækur ávinningur var af meðferð með enoxaparin natríum 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 heparínhópnum (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 hópnum (0,8% í enoxaparin natríum hópnum en 0,7% í heparínhópnum).

Jákvæð áhrif enoxaparin natríum á aðalendapunktinn sem komu fram á fyrstu 30 dögnum 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 skorpulífur (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 hættu er á blæðingum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4) og sérstakar rannsóknir á skömmtum hjá sjúklingum með skorpulífur 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 amíðólýtíska aðferð.

Frásög

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 í 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 útsetningarlutfallið 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 sameindapunga sem hafa miklu minni líffræðilega verkun.

Botthvarf

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/m²) samanborið við viðmiðunarhóp í eðlilegri þyngd, en hámarks and-Xa virkni eykst ekki. Þegar skammti hefur verið breytt í samræmi við þyngd er úthreinsun minni hjá einstaklingum í yfirþyngd þegar lyfið er gefið undir húð.

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

Lyfjahvarfa milliverkanir

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

5.3 Forklínískar 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 *in vitro* litningafrávíkisprófi á eitelfrumum og *in vivo* litningafrávíkisprófi 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

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.2 Ósamrýmanleiki

Inndæling undir húð

Lyfinu má ekki blanda saman við önnur lyf.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.3 Geymslupól

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.5 Gerð íláts og innihald

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

NOTKUNARLEIÐBEININGAR: [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}
{bréfasími}
{netfang}

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig].

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.
{DD/MM/ÁÁÁÁ}.
{DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA, ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

LOVENOX (og tengd heiti) 2.000 IU (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 6.000 IU (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 8.000 IU (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 IU (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 12.000 IU (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 15.000 IU (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn

Enoxaparin

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta (0,2 ml) inniheldur 2.000 IU (20 mg) enoxaparin natríum
Ein áfyllt sprauta (0,4 ml) inniheldur 4.000 IU (40 mg) enoxaparin natríum
Ein áfyllt sprauta (0,6 ml) inniheldur 6.000 IU (60 mg) enoxaparin natríum
Ein áfyllt sprauta (0,8 ml) inniheldur 8.000 IU (80 mg) enoxaparin natríum
Ein áfyllt sprauta (0,8 ml) inniheldur 12.000 IU (120 mg) enoxaparin natríum
Ein áfyllt sprauta (1 ml) inniheldur 10.000 IU (100 mg) enoxaparin natríum
Ein áfyllt sprauta (1 ml) inniheldur 15.000 IU (150 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

LOVENOX (og tengd heiti) 2.000 IU (20 mg)/0,2 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 6.000 IU (60 mg)/0,6 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 8.000 IU (80 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 IU (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 12.000 IU (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 15.000 IU (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

enoxaparin

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

SC/IV

3. FYRNINGARDAGSETNING**4. LOTUNÚMER****5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA****6. ANNAÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA, LYKJUR****1. HEITI LYFS**

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 IU (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn.

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Enoxaparin

2. VIRK(T) EFNI

Ein lykja(1 mL) inniheldur 10.000 IU (100 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA
--

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI
--

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**LYKJUR****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 IU (100 mg)/1 ml stungulyf, lausn.

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

enoxaparin

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

SC/IV

3. FYRNINGARDAGSETNING**4. LOTUNÚMER****5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA, FJÖLSKAMMTA HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

LOVENOX (og tengd heiti) 30.000 IU (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 50.000 IU (500 mg) /5 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 100.000 IU (1.000 mg)/10 ml stungulyf, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Enoxaparin

2. VIRK(T) EFNI

Ein hettuglas (3,0 ml) inniheldur 30.000 IU (300 mg) enoxaparin natríum
Ein hettuglas (5,0 ml) inniheldur 50.000 IU (500 mg) enoxaparin natríum
Ein hettuglas (10,0 ml) inniheldur 100.000 IU (1.000 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}
{sími}
{bréfasími}
{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**FJÖLSKAMMTA HETTUGLAS****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

LOVENOX (og tengd heiti) 30.000 IU (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 50.000 IU (500 mg /5 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 100.000 IU (1.000 mg)/10 ml stungulyf, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

enoxaparin

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

SC/IV

3. FYRNINGARDAGSETNING**4. LOTUNÚMER****5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA, 10.000 IU/10ml (100 mg/10 ml) HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 IU (100 mg)/10 ml stungulyf, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Enoxaparin

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas (10,0 ml) inniheldur 10.000 IU (100 mg) enoxaparin natríum

3. HJÁLPAREFNI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar utan líkama (við himnuskilun).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

10.000 IU/10 ml (100 ng/10ml) HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 IU (100 mg)/10 ml stungulyf, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

enoxaparin

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar utan líkama

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA, LYFJAPENNI****1. HEITI LYFS**

LOVENOX (og tengd heiti) 10 x 4.000 IU (10 x 40 mg) lyfjapenni
Enoxaparin

2. VIRK(T) EFNI

Einn penni inniheldur 3,0 ml sem samsvarar 10 stökum skömmtum af 4.000 IU (40 mg) enoxaparin natríum.

3. HJÁLPAFENI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA
--

sanofi-aventis Norge AS
Pósthólf 133
1325 Lysaker
Noregur

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI
--

LOVENOX (og tengd heiti) 10 x 4.000IU (10 x 40 mg) penni

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LOVENOX (og tengd heiti) 10 x 4.000 IU (10 x 40 mg) lyfjapenni
enoxaparin

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

SC

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3,0 ml

6. ANNAÐ

1. dags.....

kl.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

H

↑

↓

V

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LOVENOX (og tengd heiti) 2.000 a.e. (20 mg/0,2 ml) stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 4.000 a.e. (40 mg/0,4 ml) stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 6.000 a.e. (60 mg/0,6 ml) stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 8.000 a.e. (80 mg/0,8 ml) stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 a.e. (100 mg/1 ml), stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 30.000 a.e. (300 mg)/3 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 50.000 a.e. (500 mg)/5 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 100.000 a.e. (1.000 mg)/10 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 12.000 a.e. (120 mg)/0,8 ml stungulyf, lausn
LOVENOX (og tengd heiti) 15.000 a.e. (150 mg)/1 ml stungulyf, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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 lækisins eða lyfjafræðings 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 lækinn eða lyfjafræðing 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 LOVENOX (og tengd heiti) og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LOVENOX (og tengd heiti)
3. Hvernig nota á LOVENOX (og tengd heiti)
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LOVENOX (og tengd heiti)
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LOVENOX (og tengd heiti) og við hverju það er notað

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur virkt efni sem kallað er enoxaparin natríum sem er léttheparín.

LOVENOX (og tengd heiti) 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.

LOVENOX (og tengd heiti) má nota til:

- meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar í blóði
- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa við eftirfarandi aðstæður:
 - o fyrir og eftir aðgerð
 - o við bráðan sjúkdóm þegar tímabil með takmarkaðri hreyfigetu er framundan
 - o við hvikula hjartaöng (þegar nægilegt blóð nær ekki til hjarta)
 - o eftir hjartaáfall
- að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við himnuskilun (hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm).

2. Áður en byrjað er að nota LOVENOX (og tengd heiti)

Ekki má nota LOVENOX (og tengd heiti)

- 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 enoxaparinu 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 LOVENOX (og tengd heiti) vegna blóðtappa og átt að fá mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu næstu 24 klst.

Fjölskammta hettuglas inniheldur benzýlalkóhól:

- ef sjúklingurinn er fyrirburi eða nýburi allt að eins mánaða því þá er hætta á alvarlegum eiturverkunum meðal annars ásvelgingu („gasing heilkenni“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ekki á að skipta á milli notkunar LOVENOX (og tengd heiti) 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 læknum eða lyfjafræðingi áður en LOVENOX (og tengd heiti) 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 LOVENOX og þessarar aðgerðar.
- þú ert með gervihjartalokur
- þú ert með hjartabelsbólgu (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).

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 annarra lyfja samhliða LOVENOX (og tengd heiti)

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Warfarin – notað til blóðþynningar
- Aspirin (einnig þekkt sem asetýlsalicýlsýra), 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 lækinn vita að þú notar LOVENOX (og tengd heiti). Sjá „Ekki má nota LOVENOX (og tengd heiti)“. Láttu lækinn einnig vita ef þú ert með vandamál tengd mænu eða ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð á mænu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum 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 brjóstgjöf skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú notar lyfið.

Fjölskammta hettuglas sem inniheldur benzýlalkóhól

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni LOVENOX (og tengd heiti)

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur benzýlalkóhól [innihald bezýlalkóhóls skal fylla út í hverju landi fyrir sig], sem er rotvarnarefni. Það getur valdið eiturverkunum eða ofnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum allt að þriggja ára aldri. Það má ekki nota handa fyrirburum eða ungbörnum allt að eins mánaða vegna hættu á alvarlegum eiturverkunum meðal annars óeðlilegri öndun. Ráðlagt er að nota LOVENOX (og tengd heiti) sem er án benzýlalkóhóls handa barnshafandi konum.

Akstur og notkun véla

LOVENOX (og tengd heiti) hefur hvorki áhrif á hæfni til aksturs né notkunar véla.

Mælt er með að heilbrigðisstarfsmaður skrái heiti og lotunúmer lyfsins sem þú færð.

3. Hvernig nota á LOVENOX (og tengd heiti)

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfjagjöf

- Yfirleitt gefur læknirinn eða hjúkrunarfræðingur þér LOVENOX (og tengd heiti). Það er vegna þess að það er gefið með inndælingu
 - Þegar þú ferð heim getur verið að þú þurfið að halda notkun LOVENOX (og tengd heiti) áfram og sjá um inndælinguna
 - LOVENOX (og tengd heiti) er venulega gefið með inndælingu undir húð
 - LOVENOX (og tengd heiti) má gefa með inndælingu í bláæð eftir ákveðna gerð hjartaáfalls eða aðgerð
 - LOVENOX (og tengd heiti) má nota í slagæðalegg við upphaf himnuskilunar.
- LOVENOX (og tengd heiti) má ekki gefa í vöðva.

Hve mikið áttu að fá

- Læknirinn ákveður hve mikið LOVENOX (og tengd heiti) þú átt að fá. Magnið fer eftir ástæðu notkunarinnar.
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að þú fái minna magn af LOVENOX (og tengd heiti).

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 LOVENOX (og tengd heiti).

2. Til að koma í veeg fyrir blóðtappamyndun við eftirfarandi aðstæður:

❖ *Aðgerð eða þegar hreyfigeta er takmörkuð vegna veikinda*

- Skammturinn fer eftir því hversu líklegt að blóðtappi myndist. Þú færð 2.000 a.e. (20 mg) or 4.000 a.e. (40 mg) af LOVENOX (og tengd heiti) 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) LOVENOX (og tengd heiti) yfirleitt gefnar daglega.
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

❖ *Eftir hjartaáfall*

LOVENOX (og tengd heiti) má nota við tveimur mismunandi tegundum hjartaáfalls sem kölluð eru brátt hjartadrep með ST-hækkun og hjartadrep án ST-hækkunar. Magn LOVENOX (og tengd heiti) 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 aspirín (asetýlsalicýlsýru).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti)

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert yngri en 75 ára:

- Þú færð 3.000 a.e. (30 mg) af LOVENOX (og tengd heiti) sem upphafsskammt í bláæð.
- Samtímis færðu einnig LOVENOX (og tengd heiti) 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 aspirín (asetýlsalicýlsýru)
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

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 LOVENOX (og tengd heiti) sem gefinn er með fyrstu tveimur inndælingunum er 7.500 a.e. (75 mg).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

Sjúklingar sem hafa gengist undir kransæðavíkkun:

Læknirinn getur ákveðið að gefa þér viðbótarskammt af LOVENOX (og tengd heiti) fyrir kransæðavíkkun en það fer eftir því hvenær þú fékkst síðast LOVENOX (og tengd heiti). 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.
- LOVENOX (og tengd heiti) 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.

Fylgiseðill fyrir áfyllta sprautu: Notkunarleiðbeiningar fyrir áfyllta sprautu [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Breyting á blóðþynningarmeðferð

- *Skípt úr LOVENOX (og tengd heiti) 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 LOVENOX (og tengd heiti) í samræmi við það.

- *Skipt úr blóðþynningarlyfjum sem kölluð eru K-vítamínhemlar (t.d. warfarin) í LOVENOX (og tengd heiti)*
Hætta á notkun K-vítamín hemla. Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hefja meðferð með LOVENOX (og tengd heiti) í samræmi við það.
- *Skipt úr LOVENOX (og tengd heiti) í meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun*
- Hætta á töku LOVENOX (og tengd heiti). Hefja á töku blóðþynningarlyfja til inntöku með beina verkun 0-2 klst. áður en næsta inndæling hefði farið fram, síðan er haldið áfram eins og venjulega.
- *Skipt úr meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun í LOVENOX (og tengd heiti)*
Hætta skal töku blóðþynningarlyfja til inntöku. Ekki á að hefja meðferð með LOVENOX (og tengd heiti) fyrr en 12 klst. eftir síðasta skammt blóðþynningarlyfja til inntöku.

Notkun handa börnum og unglingum

Öryggi og verkun LOVENOX (og tengd heiti) hefur ekki verið metið hjá börnum og unglingum.

Ef notaður er stærri skammtur af LOVENOX (og tengd heiti) en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að of mikið eða of lítið af lyfinu hafi verið notað skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing tafarlaust vita jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram. Ef barn fær lyfið í sig eða gleypir fyrir slysi á að fara með það á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að nota LOVENOX (og tengd heiti)

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 gleymist hefur að nota. Ef haldin er dagbók getur það komið í veg fyrir að skammtur gleymist.

Ef hætt er að nota LOVENOX (og tengd heiti)

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins. Mikilvægt er að þú haldir áfram að sprauta LOVENOX (og tengd heiti) 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 önnur sambærileg (lyf til að draga úr blóðstorku) getur LOVENOX (og tengd heiti) 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 einkennum mikilla blæðinga koma fram (óvenjulegt máttleysi, þreyta, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrður þroti) skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Læknirinn getur ákveðið að fylgjast enn nánar með þér eða skipta í annað lyf.

Hættu að nota LOVENOX (og tengd heiti) og hafðu strax samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef einkennum alvarlegra ofnæmiviðbragða koma fram (t.d. öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, munni, í hálsi eða augum).

Hafðu strax samband við lækinn

- Ef einhver merki eru um þrengsli í æðum vegna blóðtappa eins og:
 - krampakenndir verkir, roði, hiti eða þroti í fótum – þetta eru merki um djúpláðasega
 - andnað, 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
- Hækkun gildi lifrarendsímna.

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 LOVENOX (og tengd heiti) 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 svæsin höfuðverkur. Þetta getur bent til blæðingar í heila
- Tilfinning um eymsli og bólgu í maga. Það geta verið blæðingar í maga
- Stór, rauð sár á húð með óreglulegri lögun með eða án blaðra
- Húðerting (staðbundin erting)
- Gul húð eða augnhvíta og dökkt þvag. Þetta getur bent til lifrарvandamála.

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 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 eða lyfjafræðing 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 LOVENOX (og tengd heiti)

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki skal nota lyfið ef {lýsing á sýnilegum skemmdum}.

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

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur

- Virka innihaldsefnið er enoxaparin natríum

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lýsing á útliti LOVENOX (og tengd heiti) og pakkingastærðir

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig] *[For referral procedures, as appropriate]*

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ} í {mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar>

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 a.e. (100 mg)/10 ml, stungulyf, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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 lækisins eða lyfjafræðings 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 lækinn eða lyfjafræðing 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 LOVENOX (og tengd heiti) og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LOVENOX (og tengd heiti)
3. Hvernig nota á LOVENOX (og tengd heiti)
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LOVENOX (og tengd heiti)
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LOVENOX (og tengd heiti) og við hverju það er notað

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur virkt efni sem kallað er enoxaparin natríum sem er léttheparín.

LOVENOX (og tengd heiti) 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.

LOVENOX (og tengd heiti) 10.000 a.e. (100 mg)/10 ml er notað til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun við himnuskilun (hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm).

2. Áður en byrjað er að nota LOVENOX (og tengd heiti)

Ekki má nota LOVENOX (og tengd heiti)

- 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 enoxaparinu 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 LOVENOX (og tengd heiti) vegna blóðtappa og átt að fá mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu næstu 24 klst.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ekki á að skipta á milli notkunar LOVENOX (og tengd heiti) og annarra lyfja í flokki léttheþarína. Það er af því að þau hafa ekki nákvæmlega eins og verkun og notkunarleiðbeiningar eru ekki eins.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en LOVENOX (og tengd heiti) 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 LOVENOX og þessarar aðgerðar.
- þú ert með gervihjartalokur
- þú ert með hjartaþelsbólgu (sýking í innri himnu hjartans)
- 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 lifrarsjúkdómur
- 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 bláðingar (sjá kafla hér á eftir – Notkun annarra lyfja).

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 annarra lyfja samhliða LOVENOX (og tengd heiti)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Warfarin – notað til blóðþynningar
- Aspirin (einnig þekkt sem asetýlsalicýlsýra), clopidogrel eða önnur lyf sem notuð eru til þess að koma í veg fyrir blóðtappa
- 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 gangast undir aðgerð með mænu- eða utanbastsdeyfingu skaltu láta lækinn vita að þú notir LOVENOX (og tengd heiti). Sjá „Ekki má nota LOVENOX (og tengd heiti)“. Láttu lækinn einnig vita ef þú ert með vandamál tengd mænu eða ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð á mænu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum 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 brjóstgjöf skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú notar lyfið.

Akstur og notkun véla

LOVENOX (og tengd heiti) hefur hvorki áhrif á hæfni til aksturs né notkunar véla.

Mælt er með að heilbrigðisstarfsmaður skrái heiti og lotunúmer lyfsins sem þú færð.

3. Hvernig nota á LOVENOX (og tengd heiti)

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfjagjöf

- Yfirleitt gefur lækinnirinn eða hjúkrunarfræðingur þér LOVENOX (og tengd heiti). Það er vegna þess að það er gefið með inndælingu
- LOVENOX (og tengd heiti) er notað í slagðalegg við upphaf himnuskilunar. LOVENOX (og tengd heiti) má ekki gefa í vöðva.

Hve mikið áttu að fá

Lækinnirinn ákveður hve mikið LOVENOX (og tengd heiti) þú átt að fá.

Venjulegur skammtur er 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

Þetta magn nægir yfirleitt fyrir 4 klst. blóðskilun. Þó getur lækinnirinn gefið þér 50 a.e. til 100 a.e. (0,5 til 1 mg) skammt til viðbótar fyrir hvert kg líkamsþyngdar ef þörf krefur.

Notkun handa börnum og unglingum

Öryggi og verkun LOVENOX (og tengd heiti) hefur ekki verið metið hjá börnum og unglingum.

Ef notaður er stærri skammtur af LOVENOX (og tengd heiti) en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að of mikið eða of lítið af lyfinu hafi verið notað skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing tafarlaust vita jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram. Ef barn fær lyfið í sig eða gleypir fyrir slysi á að fara með það á sjúkrahús tafarlaust.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um önnur sambærileg (lyf til að draga úr blóðstorku) getur LOVENOX (og tengd heiti) 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 lækinn.

Lækinnirinn getur ákveðið að fylgjast enn nánar með þér eða skipta í annað lyf.

Hættu að nota LOVENOX (og tengd heiti) og hafðu strax samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef einkenni alvarlegra ofnæmiviðbragða koma fram (t.d. öndunarerfiðleikar, bólga á vörum, munni, í hálsi eða augum).

Hafðu strax samband við lækinn

- Ef einhver merki eru um þrengsli í æðum vegna blóðtappa eins og:
 - krampakenndir verkir, roði, hiti eða þroti í fótum – þetta eru merki um djúpbláðasega
 - 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 lækinnirinn 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 LOVENOX (og tengd heiti) 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
- Stór, rauð sár á húð með óreglulegri lögun með eða án blaðra
- Húðerting (staðbundin erting)
- Gul húð eða augnhvíta og dökkt þvag. Þetta getur bent til lifrарvandamála.

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 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 eða lyfjafræðing 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 LOVENOX (og tengd heiti)

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki skal nota lyfið ef {lýsing á sýnilegum skemmdum}.

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

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur

- Virka innihaldsefnið er enoxaparin natríum

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lýsing á útliti LOVENOX (og tengd heiti) og pakkningastærðir

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig] *[For referral procedures, as appropriate]*

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ} í {mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar>

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

LOVENOX (og tengd heiti) 10 x 4.000 a.e. (10 x 40 mg) skammtar stungulyf, lausn í lyfjapenna

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

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 eða lyfjafræðings 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 lækinn eða lyfjafræðing 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 LOVENOX (og tengd heiti) og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LOVENOX (og tengd heiti)
3. Hvernig nota á LOVENOX (og tengd heiti)
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LOVENOX (og tengd heiti)
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LOVENOX (og tengd heiti) og við hverju það er notað

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur virkt efni sem kallað er enoxaparin natríum sem er léttheparín.

LOVENOX (og tengd heiti) 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.

LOVENOX (og tengd heiti) í lyfjapenna má nota til:

- meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar í blóði
- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa við eftirfarandi aðstæður:
 - o fyrir og eftir aðgerð
 - o við bráðan sjúkdóm þegar tímabil með takmarkaðri hreyfigetu er framundan
 - o við hvikula hjartaöng (þegar nægilegt blóð nær ekki til hjarta)
 - o eftir hjartaáfall

2. Áður en byrjað að nota LOVENOX (og tengd heiti)

Ekki má nota LOVENOX (og tengd heiti)

- 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 enoxaparinu 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 LOVENOX (og tengd heiti) vegna blóðtappa og átt að fá mænu- eða utanbastsdeyfingu eða mænuástungu næstu 24 klst.
- ef sjúklingurinn er fyrirburi eða nýburi allt að eins mánaða því þá er hætt á alvarlegum eiturverkunum meðal annars ásvelgingu („gaspung heilkenni“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ekki á að skipta á milli notkunar LOVENOX (og tengd heiti) og annarra lyfja í flokki léttheþarína. Það er af því að þau hafa ekki nákvæmlega eins og verkun og notkunarleiðbeiningar eru ekki eins.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en LOVENOX (og tengd heiti) 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 LOVENOX og þessarar aðgerðar.
- þú ert með gervihjartalokur
- þú ert með sögu um magasár
- þú ert með hjartaþelsbólgu (sýking í innri himnu hjartans)
- 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).

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 annarra lyfja samhliða LOVENOX (og tengd heiti)

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Warfarin – notað til blóðþynningar
- Aspirin (einnig þekkt sem asetýlsalicýlsýra), 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 gangast undir aðgerð með mænu- eða utanbastsdeyfingu skaltu láta læknum vita að þú notir LOVENOX (og tengd heiti). Sjá „Ekki má nota LOVENOX (og tengd heiti)“. Láttu læknum einnig vita ef þú ert með vandamál tengd mænu eða ef þú hefur gengist undir skurðaðgerð á mænu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum 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 læknum áður en þú notar lyfið.

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni LOVENOX (og tengd heiti)

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur benzýlalkóhól [innihald bezýlalkóhóls skal fylla út í hverju landi fyrir sig], sem er rotvarnarefni. Það getur valdið eitruverkunum eða ofnæmisviðbrögðum hjá ungbörnum allt að þriggja ára aldri. Það má ekki nota handa fyrirburum eða ungbörnum allt að eins mánaða vegna hættu á alvarlegum eitruverkunum meðal annars óeðlilegri öndun. Ráðlagt er að nota LOVENOX (og tengd heiti) sem er án benzýlalkóhóls handa barnshafandi konum.

Akstur og notkun véla

LOVENOX (og tengd heiti) hefur hvorki áhrif á hæfni til aksturs né notkunar véla.

Mælt er með að heilbrigðisstarfsmaður skrái heiti og lotunúmer lyfsins sem þú færð.

3. Hvernig nota á LOVENOX (og tengd heiti)

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfjagjöf

- LOVENOX (og tengd heiti) er venulega gefið með inndælingu undir húð.
- Þegar þú ferð heim gætirðu þurft að halda áfram að nota LOVENOX (og tengd heiti) og sprauta því sjálfur (sjá leiðbeiningar um lyfjagjöf hér að aftan).

LOVENOX (og tengd heiti) má ekki gefa í vöðva.

Hve mikið áttu að fá

- Læknirinn ákveður hve mikið LOVENOX (og tengd heiti) þú átt að fá. Magnið fer eftir ástæðu notkunarinnar.
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm getur verið að þú fáiir minna magn af LOVENOX (og tengd heiti).

1. Til meðferðar vegna blóðtappa

- Venjulegur skammtur er 150 a.e. (1,5 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar á dag eða 100 a.e. (1 mg) fyrir hvert kg líkamsþyngdar tvisvar á dag.
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

2. Til að koma í veeg fyrir blóðtappamyndun við eftirfarandi aðstæður:

❖ Aðgerð eða þegar hreyfigeta er takmörkuð vegna veikinda

- Skammturinn fer eftir því hversu líklegt að blóðtappi myndist. Þú færð 2.000 a.e. (20 mg) or 4.000 a.e. (40 mg) af LOVENOX (og tengd heiti) 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) LOVENOX (og tengd heiti) yfirleitt gefnar daglega.
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

❖ Eftir hjartaáfall

LOVENOX (og tengd heiti) má nota við tveimur mismunandi tegundum hjartaáfalls sem kölluð eru brátt hjartadrep með ST-hækkun og hjartadrep án ST-hækkunar. Magn LOVENOX (og tengd heiti) 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 aspirín (asetýlsalícýlsýru).

- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti)

Hjartadrep með ST-hækkun ef þú ert yngri en 75 ára:

- Þú færð 3.000 a.e. (30 mg) af LOVENOX (og tengd heiti) sem upphafsskammt í bláæð.
- Samtímis færðu einnig LOVENOX (og tengd heiti) 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 aspirín (asetýlsalicýlsýru)
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

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 LOVENOX (og tengd heiti) sem gefinn er með fyrstu tveimur inndælingunum er 7.500 a.e. (75 mg).
- Læknirinn ákveður hve lengi þú átt að fá LOVENOX (og tengd heiti).

Sjúklingar sem hafa gengist undir kransæðavíkkun:

Læknirinn getur ákveðið að gefa þér viðbótarskammt af LOVENOX (og tengd heiti) fyrir kransæðavíkkun en það fer eftir því hvenær þú fékkst síðast LOVENOX (og tengd heiti). Það er gefið með inndælingu í bláæð.

Notkunarleiðbeiningar fyrir lyfjapennann [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Breyting á blóðþynningarmeðferð

- *Skipt úr LOVENOX (og tengd heiti) 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 LOVENOX (og tengd heiti) í samræmi við það.
- *Skipt úr blóðþynningarlyfjum sem kölluð eru K-vítamínhemlar (t.d. warfarin) í LOVENOX (og tengd heiti)*
Hætta á notkun K-vítamín hemla. Læknirinn ákveður blóðpróf til að mæla INR gildi og segir þér hvenær eigi að hefja meðferð með LOVENOX (og tengd heiti) í samræmi við það.
- *Skipt úr LOVENOX (og tengd heiti) í meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun*
- *Hætta á töku LOVENOX (og tengd heiti). Hefja á töku blóðþynningarlyfja til inntöku með beina verkun 0-2 klst. áður en næsta inndæling hefði farið fram, síðan er haldið áfram eins og venjulega.*
- *Skipt úr meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku með beina verkun í LOVENOX (og tengd heiti)*
Hætta skal töku blóðþynningarlyfja til inntöku. Ekki á að hefja meðferð með LOVENOX (og tengd heiti) fyrr en 12 klst. eftir síðasta skammt blóðþynningarlyfja til inntöku.

Notkun handa börnum og unglingum

Öryggi og verkun LOVENOX (og tengd heiti) hefur ekki verið metið hjá börnum og unglingum.

Ef notaður er stærri skammtur af LOVENOX (og tengd heiti) en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að of mikið eða of lítið af lyfinu hafi verið notað skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing tafarlaust vita jafnvel þótt engin einkenni hafi komið fram. Ef barn fær lyfið í sig eða gleypir fyrir slysi á að fara með það á sjúkrahús tafarlaust.

Ef gleymist að nota LOVENOX (og tengd heiti)

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 LOVENOX (og tengd heiti)

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins. Mikilvægt er að þú haldir áfram að sprauta LOVENOX (og tengd heiti) 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 önnur sambærileg (lyf til að draga úr blóðstorku) getur LOVENOX (og tengd heiti) 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 LOVENOX (og tengd heiti) 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).

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 djúþbláðasega
 - andnað, 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
- Hækkun gildi lifrarendíma.

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 LOVENOX (og tengd heiti) 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 svæsin höfuðverkur. Þetta getur bent til blæðingar í heila
- Tilfinning um eymsli og bólgu í maga. Það geta verið blæðingar í maga
- Stór, rauð sár á húð með óreglulegri lögun með eða án blaðra
- Húðerting (staðbundin erting)
- Gul húð eða augnhvíta og dökkt þvag. Þetta getur bent til lifrervandamála.

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 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 eða lyfjafræðing 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 LOVENOX (og tengd heiti)

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki skal nota lyfið ef {lýsing á sýnilegum skemmdum}

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

LOVENOX (og tengd heiti) inniheldur

- Virka innihaldsefnið er enoxaparin natríum

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lýsing á útliti LOVENOX (og tengd heiti) og pakkningastærðir

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}
{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig] *[For referral procedures, as appropriate]*

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ} í {mánuður ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar>

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