

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering

(2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyrisikopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og gjenopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprefylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

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

Behandling av DVT og PE

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

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

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

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

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

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

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

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende

behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4). Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial i.v. bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

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

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

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten..

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt i.v. bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

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

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

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

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

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

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

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

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved i.v. injeksjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinatrium, for å rense porten for legemiddel.

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

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

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

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

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

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

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

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

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

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

Vekt [kg]	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg) IE	Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml	
		[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

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

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

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

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

- *Ved profylaktiske doser*

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

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

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

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

- *Ved doser brukt til behandling*

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

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

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

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjerning av kateter.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

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

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Hvis trombocytopeni inntreffer, skjer det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium.

Risikoen for HIT er høyere hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

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

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

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

Blødning

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

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander med økt blødningsrisiko, som f. eks.:

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

Laboratorietester

Ved enoksaparininnatriumdoser, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

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

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

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

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralysen ved samtidig bruk av enoksaparininnatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparininnatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

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

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmerte, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må rask diagnose stilles og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

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

Perkutan koronar revaskularisering

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

Akutt infeksøs endokarditt

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

Kunstige hjerteklaffer

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

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med lav vekt

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

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

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

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

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparininnatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

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

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige^b:</i> Blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakrani ell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

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

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Tromboc ytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immuno- allergisk trombo- cytopeni

^β:Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

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

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Placebo én gang daglig subkutan n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparin natrium subkutan på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparin natrium subkutan én gang daglig (n=131) eller

til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinnatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinnatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

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

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha begrenset mobilitet

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

	Enoksaparinnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen * p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig

blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

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

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

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

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet

behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Alle data med 95% CI

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

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

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

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

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebygging av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

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

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

En i.v. bolus på 3000 IE (30 mg) starke etterflugt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

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

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

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

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

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Det ble påvist at enoksaparinatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Enoksaparinatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker.

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,2 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en blå stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en hvit stempelstang av polykarbonat. Sprøyten

kan i tillegg være utstyrt med et UltraSafe Passive nålebeskytter.

Pakning med:

- 1, 2, 6, 10, 20 og 50 ferdigfylt(e) sprøyte(r)
- 2, 6, 10, 20, 50 og 90 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 6 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

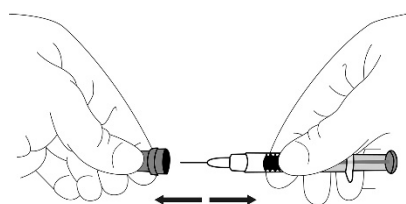
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

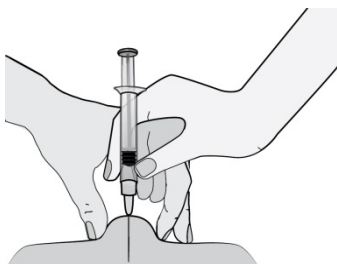


Ikke trykk på stampelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytenes nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stampelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.

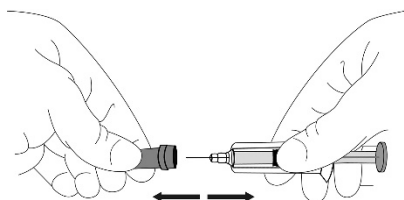
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

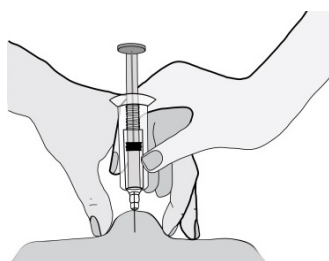


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

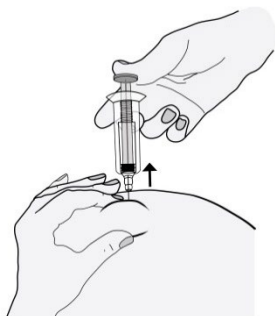
- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



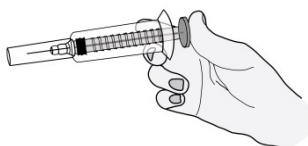
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10)** Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon . Hvis en sprøyten har en slik anordning, trykk hardt på stempelet etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen som er sylindrerformet aktiveres, settes automatisk rundt nålen automatisk og dekker den helt.

"CLICK"



- 11)** Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en UltraSafe Passiv nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle , rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

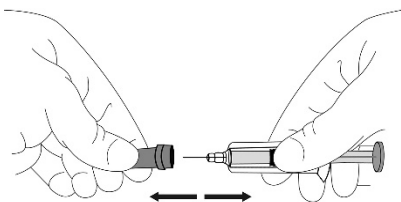
Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1)** Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2)** Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.

- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover til siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

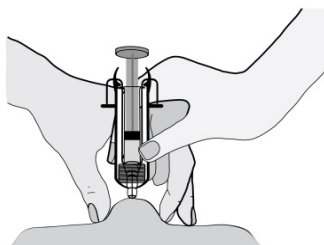


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

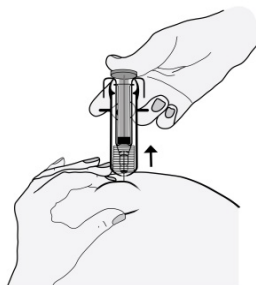
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Slipp stempelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



- 11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med manuelt aktivert nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

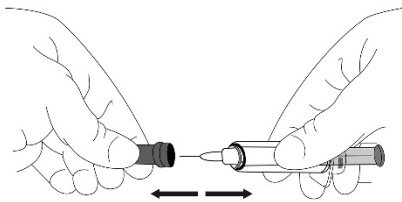
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

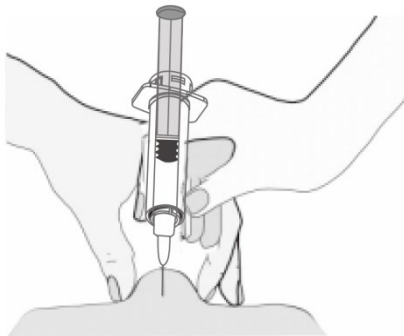


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



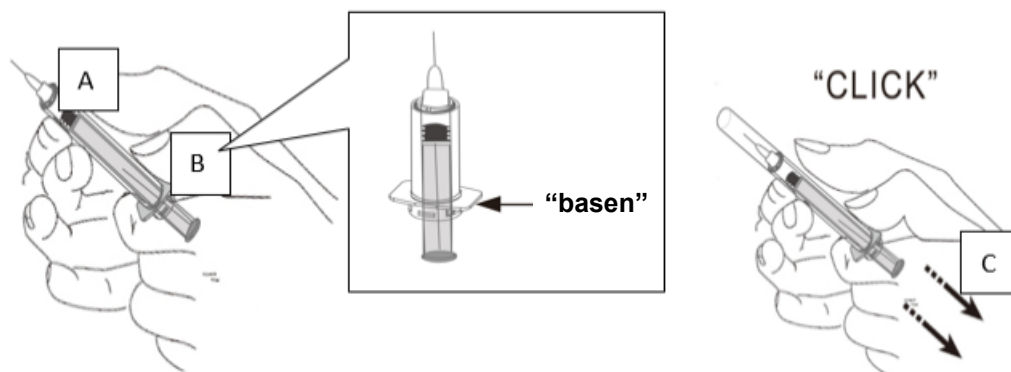
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Hold sprøyterøret godt fast med den ene hånden (A). Hold basen, "vingene" på sprøyten (B) med den andre hånden, og trekk i basen til du hører en klikkelyd (C). Nå er den brukte nålen helt beskyttet.



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016
Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboproylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

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

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IE/kg (1 mg/kg).

Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inklusiv vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, flere tilfeller av VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

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

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

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

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

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

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

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4). Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial i.v. bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

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

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

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt i.v. bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

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

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

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

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

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

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

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

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

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

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved i.v. injeksjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse andgangen, som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinatrium, for å rense porten for legemiddel.

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

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

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

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

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

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

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

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

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

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

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

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

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

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

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

- *Ved profylaktiske doser*

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

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

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

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

- *Ved doser brukt til behandling*

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

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

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

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

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

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

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

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

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

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

Blødning

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

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvnør blødningsrisikoen, som f. eks.:

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

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brunk profylsktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

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

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

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

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralys ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinalmisdannelser.

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

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmærter, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer nevrologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

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

Perkutan koronar revaskularisering

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

Akutt infeksøs endokarditt

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

Kunstige hjerteklaffer

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

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med lav vekt

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

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

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

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

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparininnatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoxaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

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

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige^b:</i> Blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakrani ell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

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

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinsk e pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandlin g av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Tromboc ytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immuno- allergisk trombo- cytopeni

^β:Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

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

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet

profylakse signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; $p=0,001$) og proksimal DVT (enoksaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; $p<0,001$). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

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

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha begrenset mobilitet

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

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen * p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig

blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

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

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

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

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet

behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Alle data med 95% CI

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

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

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

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

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebygging av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

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

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes.

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

En i.v. bolus på 3000 IE (30 mg) straks etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

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

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

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Detskjer ingen akkumulering ved gjentatt subkutan administrasjon.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant forhøyet med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

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

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoxiskitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker.

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,4 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en gul stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en hvit stempelstang av polykarbonat. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et UltraSafe Passive nålebeskytter.

Pakning med:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 og 50 ferdigfylte sprøyter
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 og 90 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
- 2, 6, 10, 20 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 6 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

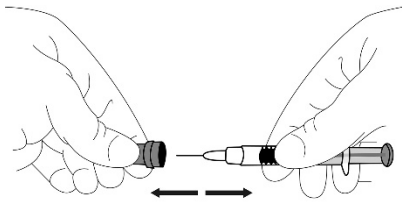
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden. **Husk:** Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

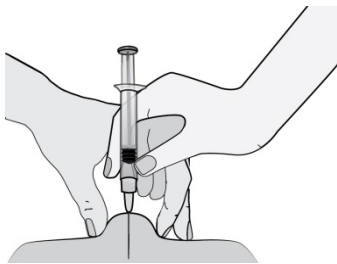


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom

du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

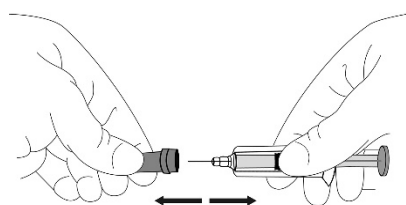
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

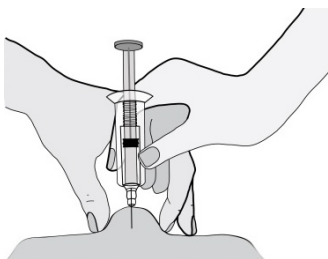


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

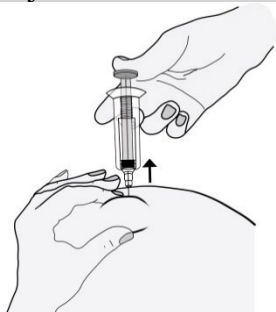
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

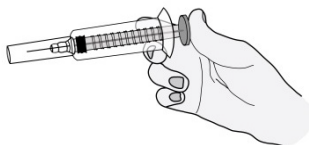
9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stempelet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

10) Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon. Hvis en sprøyet har en silk anordning, trykk hardt på stempelet sterkt etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen somer sylindrerformet settes på nålen automatisk og dekker den helt.

"CLICK"



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en UltraSafe Passiv nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør destraks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på

huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.

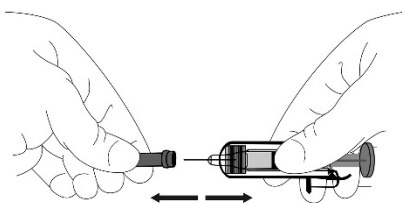
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover til siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

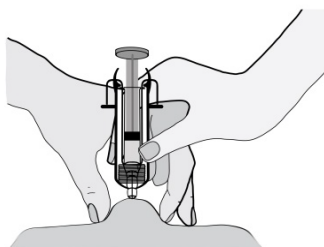


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

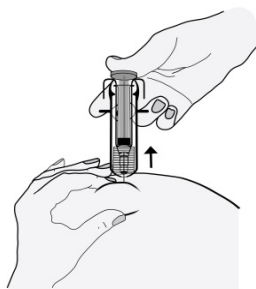
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



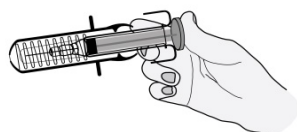
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

10) Slipp stampelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med manuelt aktivert nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

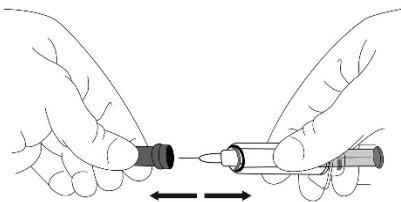
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

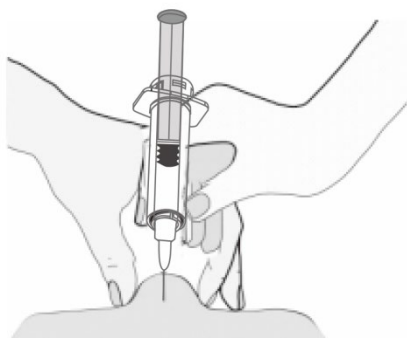


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

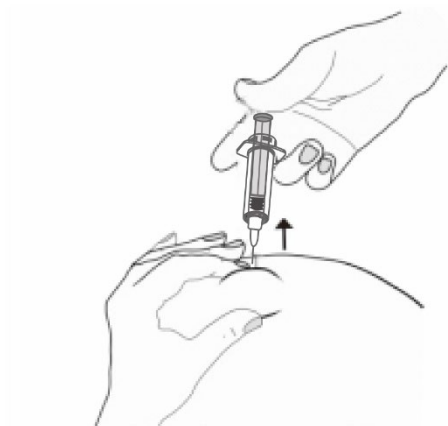
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



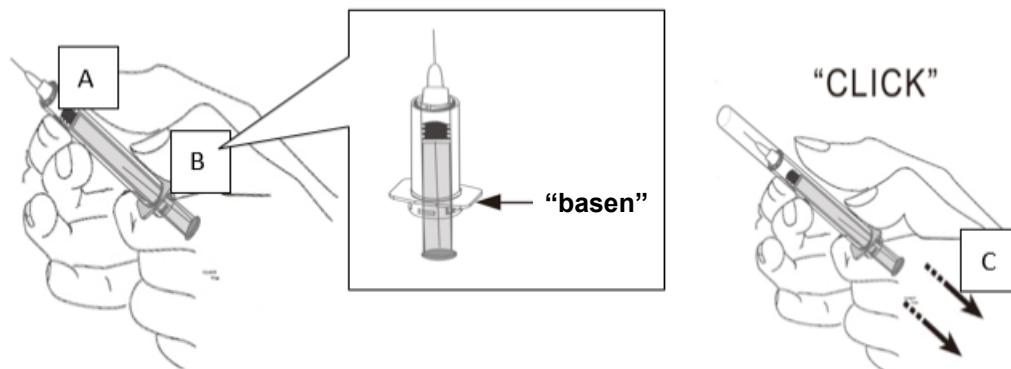
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10)** Hold sprøyterøret godt fast med den ene hånden (A). Hold basen, "vingene" på sprøyten (B) med den andre hånden, og trekk i basen til du hører en klikkelyd (C). Nå er den brukte nålen helt beskyttet.



- 11)** Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

lert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering

(2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyrisikopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboproylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

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

Behandling av DVT og PE

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

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

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

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

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

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

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

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende

behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4).

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

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

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

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt i.v. bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

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

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

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

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

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

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én i.v. bolusinjektjon, straks etterfulgt av en subkutan injektjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved i.v. injektjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injektjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinatrium, for å rense porten for legemiddel.

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

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

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

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

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

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

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

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

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

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

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg] [ml]
45	1350	13,5 4,5
50	1500	15 5
55	1650	16,5 5,5
60	1800	18 6
65	1950	19,5 6,5
70	2100	21 7
75	2250	22,5 7,5
80	2400	24 8
85	2550	25,5 8,5
90	2700	27 9
95	2850	28,5 9,5
100	3000	30 10
105	3150	31,5 10,5
110	3300	33 11
115	3450	34,5 11,5
120	3600	36 12
125	3750	37,5 12,5
130	3900	39 13
135	4050	40,5 13,5
140	4200	42 14
145	4350	43,5 14,5
150	4500	45 15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

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

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

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

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

- *Ved profylaktiske doser*

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

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

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

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

- *Ved doser brukt til behandling*

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

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

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

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

Anti-Xa-nivåer kan også oppdages på disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år

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

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

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

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

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

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

Blødning

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

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

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

Laboratorietester

Ved enoksaparininnatriumdoser, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

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

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

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

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparininnatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparininnatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinalmisdannelser.

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

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer nevrologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

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

Perkutan koronar revaskularisering

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

Akutt infeksøs endokarditt

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

Kunstige hjerteklaffer

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

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med lav vekt

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

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

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

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

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoxaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

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

Organ- klasse- system	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien- t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar- kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige^b:</i> Blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakrani- ell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

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

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinsk e pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandlin g av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Tromboc ytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immuno- allergisk trombo- cytopeni

^β:Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet

profylakse var signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger. Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008		
[#] p-verdi versus placebo =0,537		

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

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

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

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha begrenset mobilitet

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

	Enoksaparinnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen * p-verdi versus placebo =0,0002			

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

Behandling av DVT med eller uten PE

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

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

- enoksaparin natrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).

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

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%)	33 (7.4%)	22 (4.2%)	10 (2.5%)	1 (7.1%)	4 (10.3%)	23 (5.4%)

	(3.8%- 6.0%)	(5.0%- 9.9%)	(2.5%- 5.9%)	(0.9%- 4.0%)	(0%- 22.6%)	(0.3%- 20.2%)	(3.2%- 7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%- 9.1%)	31 (7.0%) (4.6%- 9.4%)	52 (9.8%) (7.3%- 12.4%)	21 (5.2%) (3.0%- 7.3%)	1 (7.1%) (0%- 22.6%)	6 (15.4%) (3.5%- 27.2%)	18 (4.2%) (2.3%- 6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%- 7.3%)	26 (5.9%) (3.7%- 8.0%)	33 (6.2%) (4.2%- 8.3%)	23 (5.7%) (3.4%- 7.9%)	1 (7.1%) (0%- 22.6%)	4 (10.3%) (0.3%- 20.2%)	24 (5.6%) (3.4%- 7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%- 49.1%)	175 (39.4%) (34.9%- 44.0%)	323 (61.1%) (56.9%- 65.2%)	146 (36.0%) (31.3%- 40.6%)	6 (42.9%) (13.2%- 72.5%)	16 (41.0%) (24.9%- 57.2%)	157 (36.7%) (32.1%- 41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrel atert død	48 (3.4%) (2.4%- 4.3%)	7 (1.6%) (0.4%- 2.7%)	35 (6.6%) (4.5%- 8.7%)	5 (1.2%) (0.2%- 2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%- 7.8%)	11 (2.6%) (1.1%- 4.1%)
*Alle data med 95% CI							

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

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

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

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

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også av som-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

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

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes.

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

En i.v. bolus på 3000 IE (30 mg) starks etterflugt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IE (40 mg) én gang daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige nås steady-state på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig

eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IE/ml.

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

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Hemodialyse

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

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker.

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,6 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en oransje stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en hvit stempelstang av polykarbonat. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et UltraSafe Passive nålebeskytter.

Pakning med:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 ferdigfylte sprøyter
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10, 12, 20, 24 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 10 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

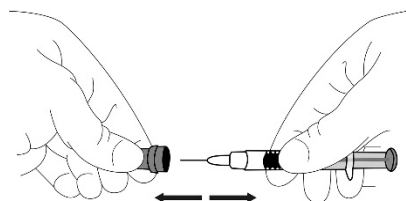
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover most siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

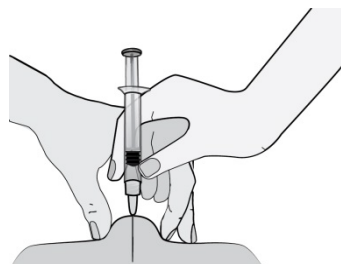


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

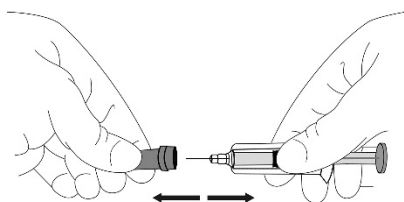
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

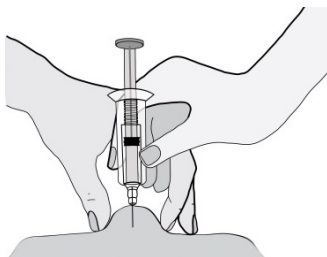


Ikke trykk på stampelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

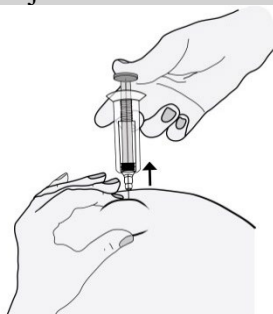
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytenes nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

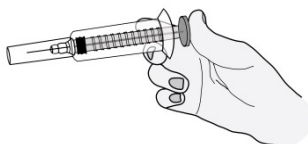
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stempelet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon . Hvis en sprøyten har en slik anordning, trykk hardt på stempelet etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen som er sylindrerformet aktiveres, settes automatisk rundt nålen og dekker den helt.

"CLICK"



- 11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en UltraSafe Passiv nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

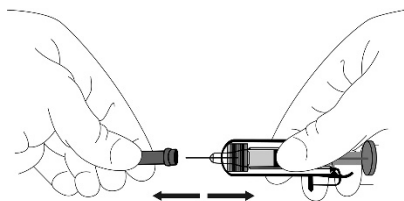
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover til siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

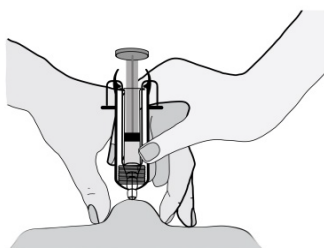


Ikke trykk på stampelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

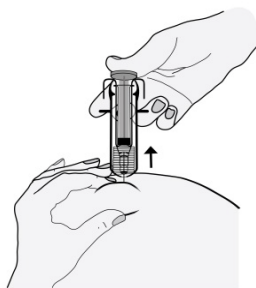
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



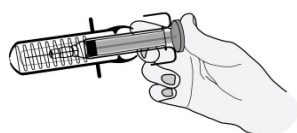
8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

10) Slipp stempelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



11) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med manuelt aktivert nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

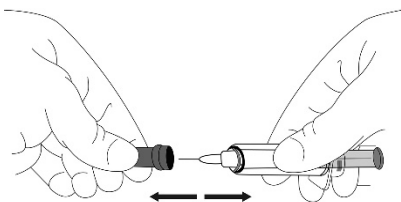
Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.

- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

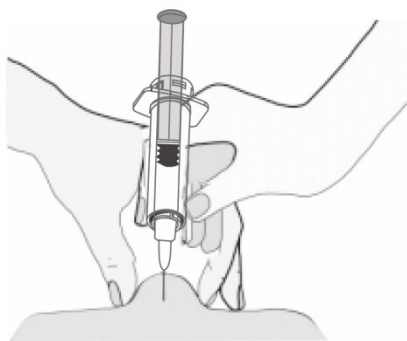


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

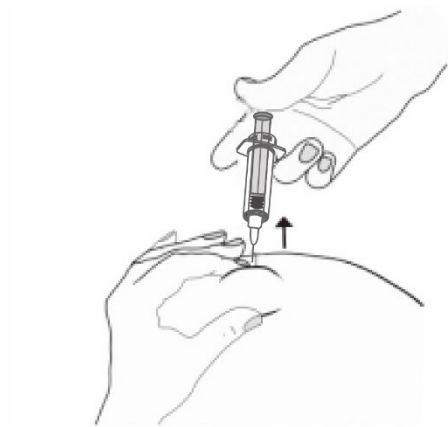
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



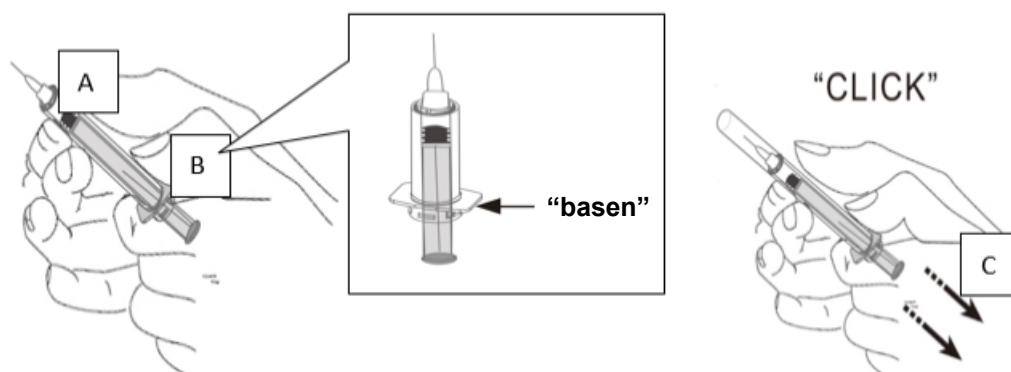
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10)** Hold sprøyterøret godt fast med den ene hånden (A). Hold basen, "vingene" på sprøyten (B) med den andre hånden, og trekk i basen til du hører en klikkelyd (C). Nå er den brukte nålen helt beskyttet.



- 11)** Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028

EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparininnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering

(2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyrisikopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboproylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

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

Behandling av DVT og PE

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

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

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

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

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

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

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

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende

behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4). Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial i.v. bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

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

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

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) i.v. bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium vesomd subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt i.v. bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

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

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

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

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

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

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

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

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

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

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved i.v. injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen, som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium, for å rense porten for legemiddel.

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

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

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

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

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

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

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

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

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

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

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeksjon i arteriell del

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

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

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

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

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

- *Ved profylaktiske doser*

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

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

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

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

- *Ved doser brukt til behandling*

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

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

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

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

Anti-Xa-nivåer kan også oppdages på disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år

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

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

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

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

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

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

Blødning

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

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

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

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

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

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

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

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralys ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

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

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmærter, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer nevrologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

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

Perkutan koronar revaskularisering

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

Akutt infeksøs endokarditt

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

Kunstige hjerteklaffer

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

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med lav vekt

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

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

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

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

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparininnatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

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

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige^b:</i> Blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakrani ell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

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

Organ- klasesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombocytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombocytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^β <i>Vanlige:</i> Trombocytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Trombocytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombocytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombocytose^β Trombocytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immuno- allergisk trombocytopeni

^β:Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

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

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparin natrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008 [#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparin natrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparin natrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet

profylakse signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; $p=0,001$) og proksimal DVT (enoksaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; $p<0,001$). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

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

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

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

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen * p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig

blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

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

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

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

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet

behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Alle data med 95% CI

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

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

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

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

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebygging av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med snkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

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

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

En i.v. bolus på 3000 IE (30 mg) straks etterflugt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

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

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

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Hemodialyse

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

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoxiskitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker.

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,8 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en rød stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med

nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en hvit stempelstang av polykarbonat. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et UltraSafe Passive nålebeskytter.

Pakning med:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 ferdigfylte sprøyter
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10, 12, 20, 24 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 10 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

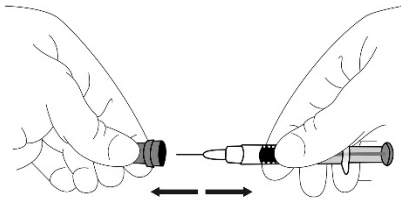
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

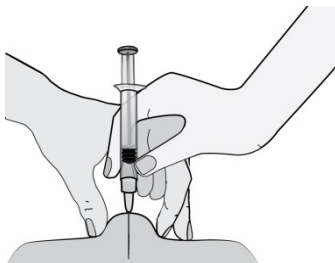


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen ikke røre noe som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for destruksjon . Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det

skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

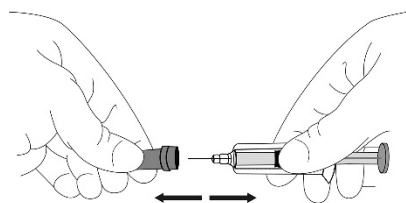
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

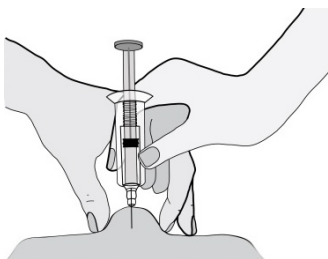


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

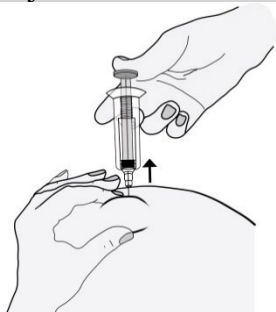
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



8) Trykk stampelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

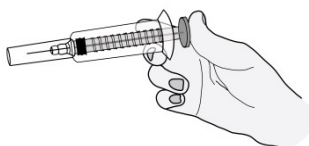
9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stampelet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår så blåmerker.

10) Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon. Hvis en sprøyten har en slik anordning, trykk hardt på stampelet etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen som er sylinderformet aktiveres, settes automatisk rundt nålen og dekker den helt.

"CLICK"



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en UltraSafe Passiv nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.

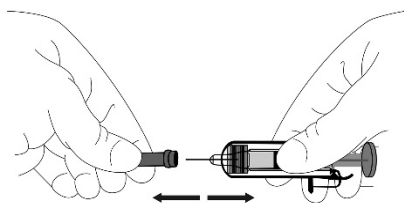
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover til siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

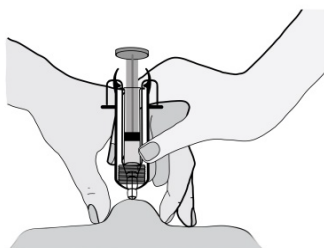


Ikke trykk på stampelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

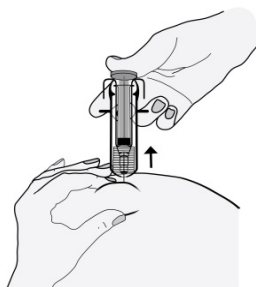
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



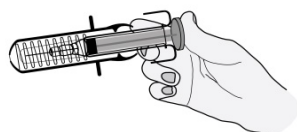
- 8) Trykk stampelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stamplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

10) Slipp stampelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



11) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med manuelt aktivert nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

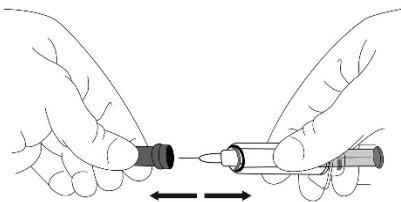
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

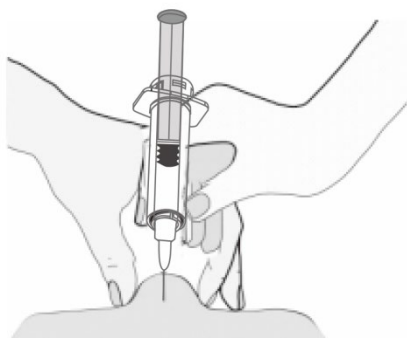


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

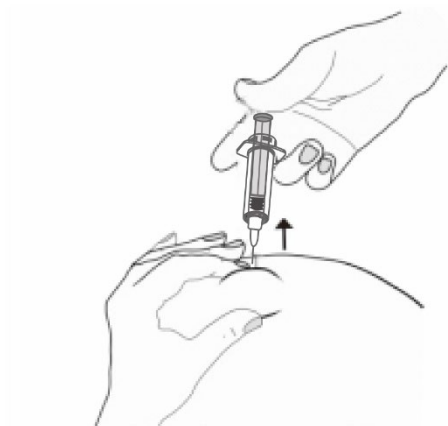
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



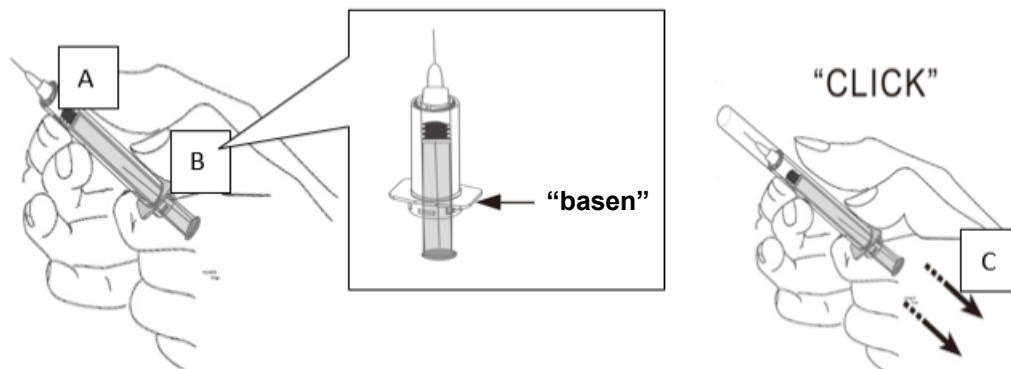
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10)** Hold sprøyterøret godt fast med den ene hånden (A). Hold basen, "vingene" på sprøyten (B) med den andre hånden, og trekk i basen til du hører en klikkelyd (C). Nå er den brukte nålen helt beskyttet.



- 11)** Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113

EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 10000 IE (100 mg) i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10000 IE/ml (100 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 000 IE anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 100 mg) enoksaparininnatrium i 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparininnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan (s.c.) injeksjon. Preoperativ initiering

(2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyrisikopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og neste injeksjon 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboproylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

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

Behandling av DVT og PE

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

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

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

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

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

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

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

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende

behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikaskoner unntatt STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4).

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt i.v. bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

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

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

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

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

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

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

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

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

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

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved i.v. injeksjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen, som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter IV bolusadministrasjon av enoksaparinatrium, for å rense porten for legemiddel.

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

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

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

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

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

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

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

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

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

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

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml	
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

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

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

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

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

- *Ved profylaktiske doser*

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

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

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

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

- *Ved doser brukt til behandling*

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

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

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

Pasienter som bruker doseringer som gir to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

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

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

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

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

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

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

Blødning

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

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

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

Laboratorietester

Ved enoksaparinatriumdoser, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

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

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

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

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralys ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

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

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmærter, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av symptomene nevnt over skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

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

Perkutan koronar revaskularisering

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

Akutt infeksøs endokarditt

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

Kunstige hjerteklaffer

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

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med lav vekt

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

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

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

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

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

- *Andre legemidler som påvirker hemostase som:*
 - Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
 - Dekstran 40
 - Systemiske glukokortikosteroider.

- *Legemidler som øker kaliumnivået:*

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparininnatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

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

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige^b:</i> Blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Sjeldne:</i> Retro- peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakrani ell blødning, retro- peritoneal blødning

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

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

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandlin g av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Tromboc ytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immuno- allergisk trombo- cytopeni

^β:Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

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

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-verdi versus placebo =0,008 [#] p-verdi versus placebo =0,537		

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig (n=131) eller

til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinnatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinnatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

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

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

I et dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt).

Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen * p-verdi versus placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig

blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

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

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

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

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet

behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Alle data med 95% CI

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

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

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

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

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI defor utført mens de stod på regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebygging av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

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

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

En i.v. bolus på 3000 IE (30 mg) starks etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

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

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

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant økt med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

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

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker.

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1.0 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en svart stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder med gradering i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en hvit stempelstang av

polykarbonat. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et UltraSafe Passive nålebeskytter.

Pakning med:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 og 90 ferdigfylte sprøyter
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10, 12, 20, 24 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 10 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

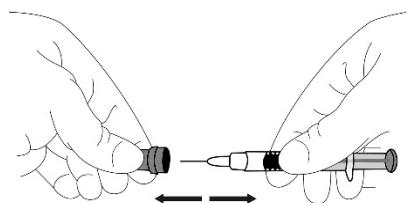
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover most siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

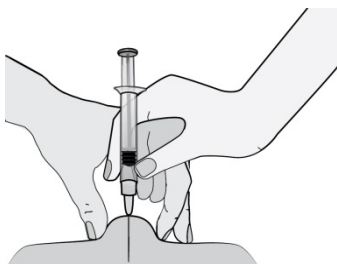


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.

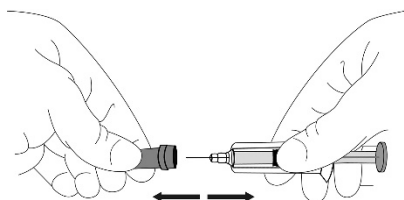
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

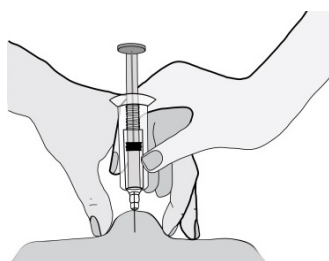


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

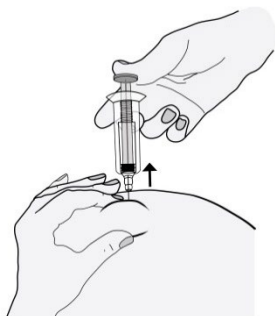
- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



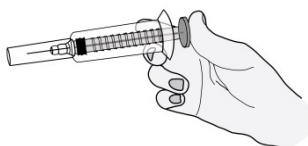
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10)** Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon . Hvis en sprøyten har en silk anordning, trykk hardt på stempelet etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen som er sylinderformet aktiveres, settes automatisk rundt nålen og dekker den helt.

"CLICK"



- 11)** Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en UltraSafe Passiv nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle , rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

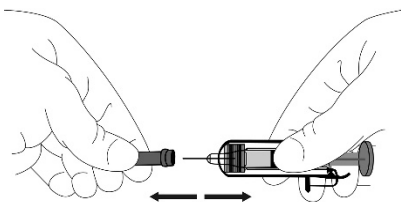
Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1)** Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2)** Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.

- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover til siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

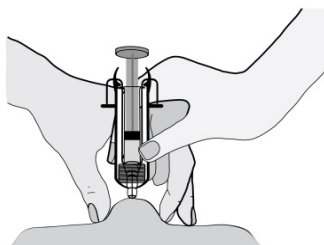


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

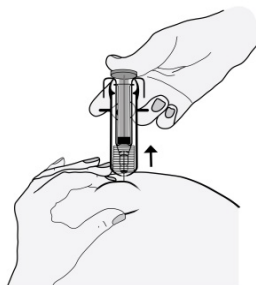
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytenes nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Slipp stempelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



- 11) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med manuelt aktivert nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

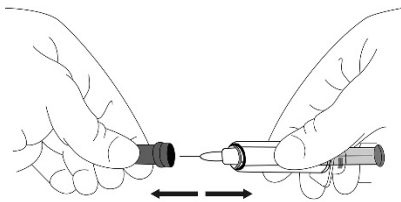
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

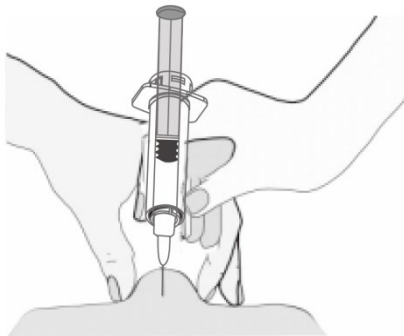


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

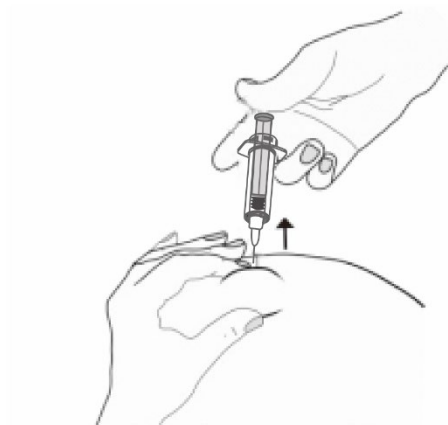
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



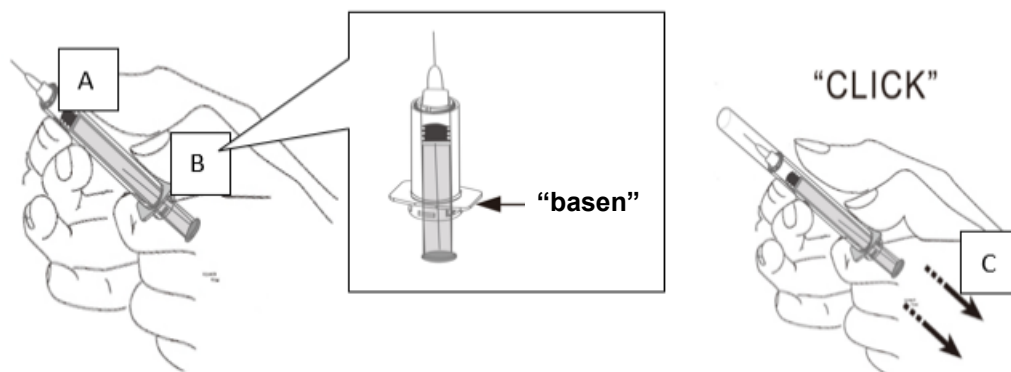
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Hold sprøyterøret godt fast med den ene hånden (A). Hold basen, "vingene" på sprøyten (B) med den andre hånden, og trekk i basen til du hører en klikkelyd (C). Nå er den brukte nålen helt beskyttet.



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 12000 IE anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 120 mg) enoksaparininnatrium i 0,8 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

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

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparininnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

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

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IE/kg (1 mg/kg).

Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inklusiv vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, flere tilfeller av VTE eller proksimal (*vena iliaca*) trombose.

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

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

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

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

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

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

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

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

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4). Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial intravenøs bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt intravenøs bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

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

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

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

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

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

Intravenøs (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

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

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved intravenøs injeksjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning før og etter den intravenøse bolusadministrasjon av enoksaparinatrium for å rense porten for legemiddel.

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

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

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

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

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

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

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml 5 % glukoseoppløsning) på følgende måte:

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

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

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

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeksjon i arteriell del

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

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

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

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

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

- *Ved profylaktiske doser*

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

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

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

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

- *Ved doser brukt til behandling*

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

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

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

Pasienter som bruker doseringer som gis to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter

Anti-Xa-kan også oppdages på disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

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

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

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

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

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

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

Blødning

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

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

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

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

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

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

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

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

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

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer nevrologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

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

Perkutan koronar revaskularisering

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

Akutt infeksøs endokarditt

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

Kunstige hjerteklaffer

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

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med lav vekt

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

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

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

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

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

Andre legemidler som påvirker hemostase som:

- Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
- Dekstran 40
- Systemiske glukokortikosteroider.

Legemidler som øker kaliumnivået:

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparininnatrium-dosen var 4000 IE (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene som fikk enoksaparininnatrium behandlet enten med 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparininnatrium-regimet en intravenøs bolusdose på 3000 IE (30 mg) etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

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

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassesystem er bivirkningene listet opp etter avtakende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, hudkløe, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*

- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett).
- Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.
- Ikke: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

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

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro- peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige^b: Blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro- peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning</i>

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

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

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

^β:Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

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

	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Placebo én gang daglig subkutan n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-verdi versus placebo =0,008

[#]p-verdi versus placebo =0,537

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

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

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

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha begrenset mobilitet

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

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen

* p-verdi versus placebo =0,0002

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

Behandling av DVT med eller uten PE

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

	Enoksaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan n (%)	Enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutan n (%)	aPTT-justert i.v. heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE)

* 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var:

- enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5)
- enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).

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

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)

Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)
*Alle data med 95% CI							

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

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

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes.

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

En i.v. bolus på 3000 IE (30 mg) starks etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

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

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

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant forhøyet med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn i kontrollpopulasjonen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IE (40 mg) subkutant, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutant i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutant og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutant påviste ikke teratogenisitet eller føtotoxisitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon (kun ved akutt STEMI-indikasjon)

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker.

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,8 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en lilla stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter.

Pakning med:

- 2, 10 og 30 ferdigfylte sprøyter
- 10 og 30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

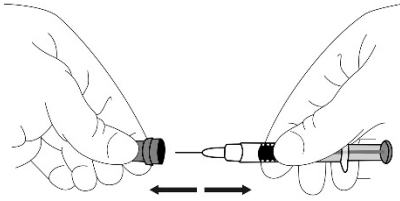
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

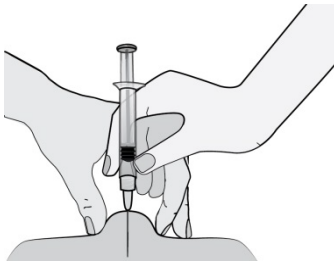


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

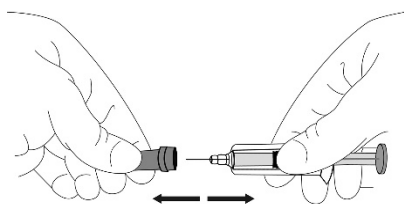
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

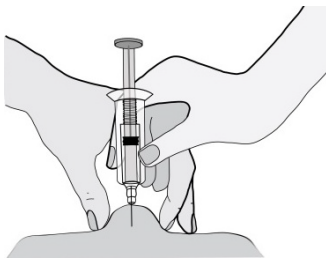


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

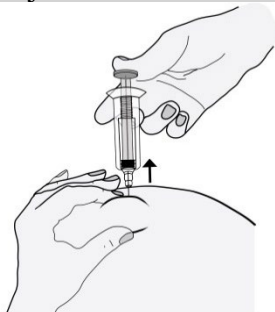
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytenes nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.

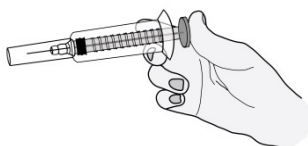
9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

10) Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon. Hvis en sprøyten har en slik anordning, trykk hardt på stempelet etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen somer sylindrerformet aktiveres, settes automatisk rundt nålen og dekker den helt.

"CLICK"



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073

EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml løsning for injeksjon, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 15000 IE anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 150 mg) enoksaparininnatrium i 1 ml vann til injeksjonsvæsker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

Enoksaparininnatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inklusiv kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme.
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.
- Forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inklusiv pasienter som skal behandles medikamentelt eller med etterfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparininnatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.

Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.

- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium gitt som subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IE/kg (1 mg/kg).

Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inklusiv vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, flere tilfeller av VTE eller proksimal (*vena iliaca*) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» i slutten av pkt. 4.2).

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, bør dosen reduseres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Under hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialysen. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IE/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager.

Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.

- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IE/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IE (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig behandling med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinatrium administreres.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium i den pediatriske populasjonen har ikke blitt fastslått.

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4). Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial intravenøs bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance [15-30] ml/minutt):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) intravenøs bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indikert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt intravenøs bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Den ferdigfylte sprøyten er klar til umiddelbar bruk.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av ampuller eller flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Når den ferdigfylte sprøyten brukes skal ikke luftboblen i sprøyten fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. Vær oppmerksom på at det i enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre anterolaterale eller posterolaterale side av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Injeksjonsstedet må ikke gnis på etter administrasjon.

Ferdigfylte sprøyter med automatisk sikkerhetssystem: sikkerhetssystemet utløses når injeksjonen er ferdig (se pkt. 6.6 for instruksjoner).

Ved selvadministrering skal pasienten rådes til å følge instruksjonene i pakningsvedlegget som ligger i legemiddelpakken.

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én i.v. bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved i.v. injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen, som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium, for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IE (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IE (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IE (30 mg) injiseres rett i den i.v.-slangen.

Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

Trekk ut og kassér 30 ml av oppløsningen fra infusjonsposen med en sprøyte. Injiser hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IE (60 mg) enoksaparinnatrium i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen. Trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i IV-slangen.

Etter fortynningen kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [volum fortynnet oppløsning (ml) = pasientens vekt (kg) x 0,1], eller ved å bruke tabellen nedenfor. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via i.v.-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

Injeksjon i arteriell del

Det administreres gjennom den arterielle linjen i en dialysekrete for å forebygge trombusdannelse i ekstra kroppslig sirkulasjon under hemodialyse.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalised Ratio (INR)] må intensiveres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA oppnår maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinnatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk nivå for indikasjonen, i to tester etter hverandre.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinnatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

For pasienter som allerede bruker enoksaparinnatrium skal enoksaparinnatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinnatrium skulle blitt gitt, i overensstemmelse med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinnatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært inntatt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i forbindelse med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur, er det anbefalt med nøye nevrologisk monitorering på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punktur mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IE (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punktur mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gis to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

Anti-Xa-nivåer er fremdeles detekterbare ved disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det unnlates å bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunktur eller etter at kateteret er fjernet. Oppholdet må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inklusiv andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inklusiv nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år

Enoksaparinatrium skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som har hatt HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Hvis trombocytopeni inntreffer, sker det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyere hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen med enoksaparinatrium umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplatetallet (30-50 % av utgangsverdi).

Blødning

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må årsagen til blødningen finnes og relevant behandling iverksettes.

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,
- samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brukt profylaktisk mot venetrombose påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært forbundet med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralys ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunktur bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet hvor tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance [15-30] ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, fordi utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmærter, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer nevrologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

Perkutan koronar revaskularisering

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn til blødninger eller dannelse av hematomer.

Akutt infeksøs endokarditt

På grunn av risiko for cerebral blødning, er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som absolutt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

Kunstige hjerteklaffer

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

Bruk av enoksaparinatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

Eldre

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinatrium forhøyet, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/minutt) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinatrium er signifikant forhøyet hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/minutt), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) grad av nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivåer er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Pasienter med lav vekt

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til forhøyet risiko for blødning. Nøye klinisk overvåkning er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose og, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert med en frekvens som ikke er kjent med enoksaparinbehandling. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør enoksaparin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

Andre legemidler som påvirker hemostase som:

- Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
- Dekstran 40
- Systemiske glukokortikosteroider.

Legemidler som øker kaliumnivået:

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er forhøyet risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inhixa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyb venetrombose (DVT) etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot DVT hos 1169 akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene.

Enoksaparinatrium-dosen var 4000 IE (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene som fikk enoksaparinatrium behandlet enten med 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparinatrium-regimet en intravenøs bolusdose på 3000 IE (30 mg) etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist under.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassesystem er bivirkningene listet opp etter avtakende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser > 3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, hudkløe, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.
- Ikke: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt.

Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med forhøyet blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro- peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige^b: Blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro- peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro- peritoneal blødning</i>

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

Trombocytopeni og trombocytose (se pkt. 4.4 Monitorering av blodplater)

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandlin g av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerterinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e ^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Mindre vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytos e ^β <i>Vanlige:</i> Trombo- cytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Trombocy topeni	<i>Sjeldne:</i> Trombo- cytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombo- cytose ^β Trombo- cytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immuno- allergisk trombo- cytopeni

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen er ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Utsiktet overdose av enoksaparinatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningskomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IE (1 mg) enoksaparinatrium, hvis enoksaparinatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoksaparinatrium. Dersom enoksaparinatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IE/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IE/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet er også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparinatrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparinatrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo én gang daglig subkutant n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-verdi versus placebo =0,008

[#]p-verdi versus placebo =0,537

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet

profylakse signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; $p=0,001$) og proksimal DVT (enoksaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; $p<0,001$). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IE (40 mg) subkutant) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % ($n=20$) i placebogruppen og 4,8 % ($n=8$) i enoksaparinatrium-gruppen; $p=0,02$. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % ($n=23$ vs. 9), $p=0,01$]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha begrenset mobilitet

I et dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥ 75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen

* p-verdi versus placebo =0,0002

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatrium-gruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium-gruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

I et multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinnatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrium hver 12. time, eller (iii) heparin intravenøs bolus (5000 IE) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinnatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinnatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinnatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinnatrium. Begge regimene med enoksaparinnatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen nedenfor.

	Enoksaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert i.v. heparinbehandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE)

* 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var:

- enoksaparinnatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5)

enoksaparinnatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinnatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring

var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Alle data med 95% CI

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akutfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk og randomisert til å få enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrium subkutant hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøs justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinnatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %). Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinnatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinnatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinnatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først. Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinnatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinnatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinnatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var en kombinasjon av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinnatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinnatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inklusiv alder, kjønn, infarktolokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinnatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,27$ for interaksjon).

Frekvensen etter 30 dager, for dem som enten døde, fikk reinfarkt eller fikk hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinnatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinnatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,1 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinnatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebygging av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinnatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nesten 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes. Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) starks etterflugt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IE (40 mg) én gang daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige nås steady-state på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametre hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Det skjer ingen akkumulering ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrasjon er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitetsnivå ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av enoksaparinnatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinnatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylvekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alderen kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I et studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble reduksjon i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til en forringelse av leverfunksjonen (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant forhøyet med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn i kontrollpopulasjonen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IE (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøs i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfomceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Det ble påvist at enoksaparinatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon kun ved indikasjonen akutt STEMI

Enoksaparinatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2).

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

3 år

Fortynnet legemiddel med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker

8 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en mørk blå stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et nålebeskytter.

Pakning med:

- 2, 10 og 30 ferdigfylte sprøyter
- 10 og 30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

BRUKSANVISNING: FERDIGFYLTE SPRØYTER

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

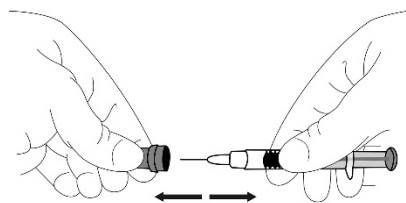
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.



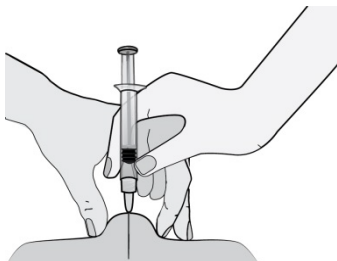
Ikke trykk på stampelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du

forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøtens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør straks med lege eller sykepleier. Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre

side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).

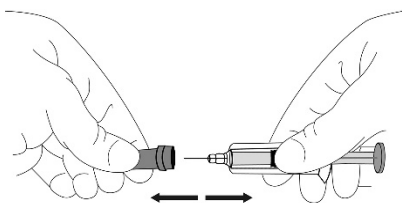
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

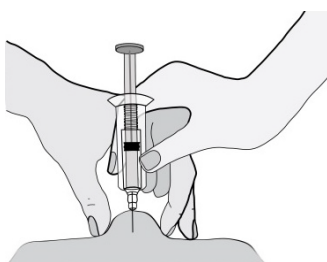


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

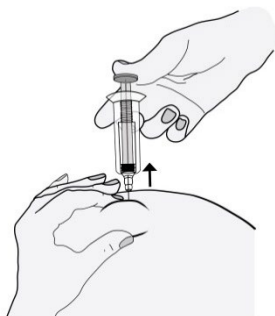
- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytens nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



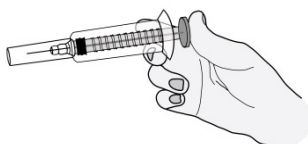
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

- 10)** Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon . Hvis en sprøyten har en slik anordning trykk hardt på stempelet sterkt etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen som er sylindrerformet aktiveres, settes automatisk rundt nålen og dekker den helt.

"CLICK"



- 11)** Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kastes den slik som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016
Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 30000 IE (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske i flerdosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 30 000 IE anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 300 mg) i 3,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm

Hjelpestoff(er) med kjent(e) effekt(er)

Benzylalkohol (45 mg i 3,0 ml)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inklusiv kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE).
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inklusiv pasienter som skal behandles medikamentelt eller med etterfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium gitt som subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IE/kg (1 mg/kg). Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inklusiv vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, flere tilfeller av VTE eller proksimal (*vena iliaca*) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» i slutten av pkt. 4.2).

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, bør dosen reduseres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Under hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialysen. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IE/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager. Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.
- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IE/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IE (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig behandling med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinatrium administreres.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium i pediatrisk populasjon har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra hvis nyrefunksjonen er nedsatt (se avsnittet «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial intravenøs bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» under og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

- *Alvorlig nedsatt nyrefunksjon*

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance [15-30] ml/minutt):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) intrevenøs bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Inhixa multidose-hetteglass inneholder benzylalkohol og må ikke gis til nyfødte og for tidlige nyfødte (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt intravenøs bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp s.c. injeksjon.

Luftbobler skal ikke fjernes fraden ferdigfylte sprøyten før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal overskytende volum fjernes fra den graderte sprøyten før injeksjonen. I enkelte tilfeller ikke er

mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre anterolaterale eller posterolaterale side av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Injeksjonsstedet skal ikke gnies på etter administrasjon.

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én intravenøs bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved intravenøs injeksjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinatrium, for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinatrium kan trygt administreres sammen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinatrium til den innledende 3000 IE (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IE (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IE (30 mg) injiseres rett i den i.v.-slangen.

Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere i.v. bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

30 ml oppløsning fra infusjonsposen skal trekkes ut med en sprøyte og kastes. Hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium skal injiseres i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Innholdet i posen skal blandes forsiktig. Deretter trekk ut det nødvendige volumet av fortynningen med en sprøyte og administrer i den intravenøse slangen.

Etter fortynningen kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [volum fortynnet oppløsning (ml) = pasientens vekt (kg) x 0,1], eller ved å bruke tabellen nedenfor. Det anbefales å tilberede fortynningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via i.v.-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml.

Vekt	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
[kg]	IE	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalised Ratio (INR)] må intensiveres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA oppnår maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinnatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk nivå for indikasjonen, i to tester etter hverandre.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinnatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

For pasienter som allerede bruker enoksaparinnatrium skal enoksaparinnatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinnatrium skulle blitt gitt, i overensstemmelse med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinnatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært inntatt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i forbindelse med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur, er det anbefalt med nøye nevrologisk monitorering på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- *Ved profylaktiske doser*

Det skal gå minst 12 timer uten punktur mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IE (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- *Ved doser brukt til behandling*

Det skal gå minst 24 timer uten punktur mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers utsettelse før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble opphold for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gis to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

Anti-Xa-nivåer kan også oppdages på disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det unnlates å bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunktur eller etter at kateteret er fjernet. Oppholdet må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inklusiv andre lavmolekylære hepariner (LMWH), til benzylalkohol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inklusiv nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

På grunn av innholdet av benzylalkohol (se pkt. 6.1), må ikke enoksaparinatrium i flerdosehettede formuleringer gis til nyfødte eller prematur nyfødte (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

Enoksaparinatrium skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som har hatt HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Hvis trombocytopeni inntreffer, sker det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyere hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen med enoksaparinatrium umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplatetallet (30-50 % av utgangsverdi).

Blødning

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må årsagen til blødningen finnes og relevant behandling iverksettes.

Som ved enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,

- samtidig behandling med andre medisinske produkter som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brukt profyltisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært forbundet med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur må ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunktur bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet hvor tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance [15-30] ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, fordi utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandlingen inkl. spinal dekompressjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

Perkutan koronar revaskularisering

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn til blødninger eller dannelse av hematomer.

Akutt infeksøs endokarditt

På grunn av risiko for cerebral blødning, er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som absolutt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

Kunstige hjerteklaffer

Bruk av enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

Bruk av enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinnatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

Eldre

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinnatrium forhøyet, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance <15 ml/minutt) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinnatrium er signifikant forhøyet hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/minutt), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) grad av nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Enoksaparinnatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivåer er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Pasienter med lav vekt

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til forhøyet risiko for blødning. Nøye klinisk overvåkning er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose og, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

Benzylalkohol

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrom") (se pkt. 4.3). Den minste mengde benzylalkohol hvor giftighet kan oppstå er ikke kjent. Benzylalkohol kan også forårsake giftige reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år, på grunn av økt risiko for akkumulering.

Store volum av medisinske produkter som inneholder benzylalkohol bør brukes med forsiktighet og bare hvis det er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, eller på gravide på grunn av risikoen for akkumulering av benzylalkohol og dets toksisitet (metabolsk acidose).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert med en frekvens som ikke er kjent med enoksaparinbehandling. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør enoksaparin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak

- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparininnatrium:

Andre legemidler som påvirker hemostase som:

- Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
- Dekstran 40
- Systemiske glukokortikosteroider.

Legemidler som øker kaliumnivået:

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparininnatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparininnatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig.

Gravide kvinner som behandles med enoksaparininnatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er forhøyet risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparininnatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Ettersom benzylalkohol kan krysse morkaken, anbefales det å bruke en formulering som ikke inneholder benzylalkohol.

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparininnatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparininnatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inhixa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyb venetrombose (DVT) etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot DVT hos 1169 akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparinatrium-dosen var 4000 IE (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene som fikk enoksaparinatrium behandlet enten med 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I de kliniske studiene av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparinatrium-regimet en intravenøs bolusdose på 3000 IE (30 mg) etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se punktene 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring er vist nedenfor.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassesystem er bivirkningene listet opp etter avtakende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymmer (i hovedsak transaminaser >3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, hudkløe, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopeci*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.
- Ikke: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med forhøyet blødningstendens, invasiv samtidig behandling med andre medisinske produkter som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasient	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfark t uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
----------------------------	---	--	--	--	--	---------------------------------

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Blødning ^a <i>Sjeldne:</i> Retro-peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning ^a	<i>Svært vanlige:</i> Blødning ^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retroperitoneal blødning	<i>Vanlige^b:</i> Blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning ^a <i>Sjeldne:</i> Retro-peritoneal blødning	<i>Vanlige:</i> Blødning ^a <i>Mindre vanlige:</i> Intrakraniell blødning, retro-peritoneal blødning
---	--	--	--	---	--	---

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

Trombocytopeni og trombocytose (se pkt. 4.4 Monitorering av blodplater)

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	Pasienter med ustabil angina og hjerterinfarkt uten Q- tak	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^b <i>Vanlige:</i> Trombocytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombocytopeni	<i>Svært vanlige:</i> Trombocytose^b <i>Vanlige:</i> Trombocytopeni	<i>Ikke kjent:</i> Trombocytopeni	<i>Sjeldne:</i> Trombocytopeni	<i>Vanlige:</i> Trombocytose^b Trombocytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Immunoallergisk trombocytopeni

^b: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen er ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrom") (se pkt. 4.3).

Benzylalkohol kan også forårsake giftige reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år, på grunn av økt risiko for akkumulering (se pkt. 4.4).

Melding om mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Utsiktet overdose av enoksaparinnatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningskomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinnatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinnatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IE (1 mg) enoksaparinnatrium, hvis enoksaparinnatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoksaparinnatrium. Dersom enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinnatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IE/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IE/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet er også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparinnatrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparinnatrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet

profylakse var signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger. Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Placebo én gang daglig subkutan n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-verdi versus placebo =0,008

[#]p-verdi versus placebo =0,537

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinnatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinnatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinnatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinnatrium (4000 IE (40 mg) subkutan) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinnatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinnatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinnatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinnatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha begrenset mobilitet

I et dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen

* p-verdi versus placebo =0,0002

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

I et multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium hver 12. time, eller (iii) heparin intravenøs bolus (5000 IE) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen nedenfor.

	Enoksaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert intravenøs heparin- behandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE)

* 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var:

- enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5)
- enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparin natrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparin natrium to ganger daglig og 2,1 % i heparin gruppen.

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)

Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)
*Alle data med 95% CI							

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akutfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk og randomisert til å få enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutan hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøst justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først. Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var en kombinasjon av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inklusiv alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinnatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p=0,27$ for interaksjon). Frekvensen etter 30 dager, for dem som enten døde, fikk reinfarkt eller fikk hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p<0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinnatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p<0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinnatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,1 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinnatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinnatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nesten 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes.

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2000 IE, 4000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) straks etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4000 IE (40 mg) én gang daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige nås steady-state på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Det skjer ingen akkumulering ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitetsnivå ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylvekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Renal utskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alderen kan eldre imidlertid ha redusert eliminasjon av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I et studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble reduksjon i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet en forringelse av leverfunksjonen nedsatt leverfunksjon (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant forhøyet med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn i kontrollpopulasjonen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IE (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfoceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Benzylalkohol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 28 dager ved 25 ° C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, etter at det er åpnet, kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager under 25 ° C. Andre lagringstider og -betingelser under bruk er brukerens ansvar.

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) for injeksjonsvæske, oppløsning eller 5% glukoseoppløsning for injeksjon

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 8 timer ved 25 ° C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml oppløsning i klar, fargeløs, type I hetteglass med en propp av klorobutylgummi og hvit aluminium-plasthette i en pappeske.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass som inneholder 3 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Enoksaparininnatrium kan trygt administreres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2)

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/071

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 50000 IE (500 mg)/5 ml injeksjonsvæske i flerdosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 000 IE anti-Xa-aktivitet (svarende til 500 mg) enoksaparinnatrium i 5,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinnatrium.

Enoksaparinnatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm

Hjelpestoff(er) med kjent(e) effekt(er)

Benzynalkohol (75 ml i 5,0 ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inklusiv kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE).
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inklusiv pasienter som skal behandles medikamentelt eller med etterfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
- Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium gitt som subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IE/kg (1 mg/kg).

Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inklusiv vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, flere tilfeller av VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» i slutten av pkt. 4.2).

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, bør dosen reduseres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Under hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialysen. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IE/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager. Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.
- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IE/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IE (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig behandling med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinatrium administreres.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium i pediatrisk populasjon har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se avsnittet «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial intravenøs bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance [15-30] ml/minutt):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) intravenøs bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Inhixa multidose-hetteglass inneholder benzylalkohol og må ikke brukes på nyfødte og for tidlig fødte (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebygging av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt intravenøs bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk:

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Luftboblen i den ferdigfylte sprøyten skal ikke fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal de graderte sprøytene brukes for å oppnå ønsket volum ved å fjerne overskytende volum før injeksjonen. I enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre anterolaterale eller posterolaterale side av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Injeksjonsstedet må ikke gnis på etter administrasjon.

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én intravenøs bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved intravenøs injeksjon.

Enoksaparinnatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinnatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinnatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen, som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinnatrium, for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinnatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinnatrium til den innledende 3000 IE (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IE (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IE (30 mg) injiseres rett i den i.v.-slangen.

Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinnatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

30 ml av oppløsningen skal trekkes ut fra infusjonsposen med en sprøyte og kastes. Hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IE (60 mg) enoksaparinnatrium skal injiseres inn i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Innholdet i posen skal blandes forsiktig. Deretter skal det nødvendige volumet av fortytningentrekkes ut med en sprøyte og administreres i den intravenøse-slangen.

Etter fortytningen kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [volum fortynnet oppløsning (ml) = pasientens vekt (kg) x 0,1], eller ved å bruke tabellen nedenfor. Det anbefales å tilberede fortytningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via i.v.-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml.

Vekt [kg]	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
	IE	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalised Ratio (INR)] må intensiveres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA oppnår maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinnatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk nivå for indikasjonen, i to tester etter hverandre.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinnatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

For pasienter som allerede bruker enoksaparinnatrium skal enoksaparinnatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinnatrium skulle blitt gitt, i overensstemmelse med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinnatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært inntatt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i forbindelse med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur, er det anbefalt med nøye nevrologisk monitorering på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

- Ved profylaktiske doser

Det skal gå minst 12 timer uten punktur mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IE (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

- Ved doser brukt til behandling

Det skal gå minst 24 timer uten punktur mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gis to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

Anti-Xa-nivåer kan også oppdages på disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det unnlates å bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunktur eller etter at kateteret er fjernet. Oppholdet må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inklusiv andre lavmolekylære hepariner (LMWH), overfor benzylalkohol eller overfor ethvert annet hjelpestoff listet opp i pkt. 6.1.
- Historikk over immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inklusiv nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

På grunn av innhold av benzylalkohol (se pkt. 6.1), må ikke enoksaparinatrium flerdosehetteglassformulering gis til nyfødte eller for tidlig fødte (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

Enoksaparinatrium skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som har hatt HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Hvis trombocytopeni inntreffer, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyere hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen med enoksaparinatrium umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplatetallet (30-50 % av utgangsverdi).

Blødning

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må årsagen tilblødningen finnes og relevant behandling iverksettes.

Som enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,

- samtidig behandling med andre medisinske produkter som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært forbundet med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunktur bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet hvor tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance [15-30] ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, fordi utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmertor, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

Perkutan koronar revaskularisering

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringsshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringsshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringsshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn til blødninger eller dannelse av hematomer.

Akutt infeksøs endokarditt

På grunn av risiko for cerebral blødning, er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som absolutt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

Kunstige hjerteklaffer

Bruk av enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

Bruk av enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinnatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

Eldre

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinnatrium forhøyet, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).
- Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatininclearance <15 ml/minutt) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinnatrium er signifikant forhøyet hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/minutt), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) grad av nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivåer er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Pasienter med lav vekt

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til forhøyet risiko for blødning. Nøye klinisk overvåkning er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose og, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

Benzylalkohol

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("Gasping Syndrome") (se avsnitt 4.3). Minst mengde benzylalkohol hvor giftighet kan oppstå er ikke kjent. Benzylalkohol kan også forårsake giftige reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år på grunn av økt risiko for akkumulering.

Et stort volum av medisinske produkter som inneholder benzylalkohol bør brukes med forsiktighet og bare hvis det er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon eller på gravide på grunn av risikoen for akkumulering av benzylalkohol og dets toksisitet (metabolsk acidose).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert med en frekvens som ikke er kjent med enoksaparinbehandling. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør enoksaparin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

Andre legemidler som påvirker hemostase som:

- Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
- Dekstran 40
- Systemiske glukokortikosteroider.

Legemidler som øker kaliumnivået:

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig. Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er forhøyet risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Da benzylalkohol kan krysse placenta anbefales det å bruke en formulering som ikke inneholder benzylalkohol

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inhixa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyb venetrombose (DVT) etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot DVT hos 1169 akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparinatrium-dosen var 4000 IE (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene som fikk enoksaparinatrium behandlet enten med 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I det kliniske studiet av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparinatrium-regimet en intravenøs bolusdose på 3000 IE (30 mg) etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se punktene 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som er blitt rapportert etter markedsføring er vist nedenfor.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassesystem er bivirkningene listet opp etter avtakende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymmer (i hovedsak transaminaser >3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, hudkløe, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.
- Ikke: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med forhøyet blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av medisinske produkter som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro-peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro-peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige^b: Blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro-peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro-peritoneal blødning</i>
---	---	--------------------------------------	--	--------------------------------------	---	--

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

Trombocytopeni og trombocytose (se pkt. 4.4 Monitorering av blodplater)

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q- tak	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige: Trombocytose^β</i> <i>Vanlige: Trombocytopeni</i>	<i>Sjeldne: Trombocytopeni</i>	<i>Svært vanlige: Trombocytose^β</i> <i>Vanlige: Trombocytopeni</i>	<i>Ikke kjent: Trombocytopeni</i>	<i>Sjeldne: Trombocytopeni</i>	<i>Vanlige: Trombocytose^β</i> <i>Trombocytopeni</i> <i>Svært sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni</i>

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen er ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("Gasping Syndrome") (se avsnitt 4.3).

Benzylalkohol kan også forårsake giftige reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år på grunn av økt risiko for akkumulering (se avsnitt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinnatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningskomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinnatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinnatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IE (1 mg) enoksaparinnatrium, hvis enoksaparinnatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoksaparinnatrium. Dersom enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinnatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4 500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IE/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IE/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet er også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparinnatrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparinnatrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet profylakse var signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger.

Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Placebo én gang daglig subkutan n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-verdi versus placebo =0,008

[#]p-verdi versus placebo =0,537

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutan på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutan én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinatrium (4000 IE (40 mg) subkutan) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha bergenset mobilitet

I et dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium subkutan én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én	Placebo n (%)
--	---	---	------------------

	gang daglig subkutant n (%)	gang daglig subkutant n (%)	
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen

* p-verdi versus placebo =0,0002

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

I et multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time, eller (iii) heparin intravenøs bolus (5000 IE) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen nedenfor.

	Enoksaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert intravenøs heparin- behandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE)

* 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var:

- enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5)
- enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium to ganger daglig og 2,1 % i heparingruppen.

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoksaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoksaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoksaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoksaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)

Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)
*Alle data med 95% CI							

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akuttfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk og randomisert til å få enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutan hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøst justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var en kombinasjon av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p<0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p<0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inklusiv alder, kjønn, infarktolokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p=0,27$ for interaksjon).

Frekvensen etter 30 dager, for dem som enten døde, fikk reinfarkt eller fikk hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinnatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p < 0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinnatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,1 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinnatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinnatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nesten 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes.

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2 000 IE, 4 000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En intravenøs bolus på 3 000 IE (30 mg) straks etterflugt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time tilsvarende initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio tilsvarende 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4 000 IE (40 mg) én gang daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige nås steady-state på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametre hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Det skjer ingen akkumulering ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrasjon er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitetsnivå ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13

IE/ml og 0,19 IE/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av enoksaparinatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylvekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Nyreutskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alderen kan eldre imidlertid ha redusert eliminering av enoksaparinatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I et studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium én gang daglig, ble reduksjon i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til en forringelse av leverfunksjonen (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant forhøyet med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn i kontrollpopulasjonen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IE (40 mg) subkutan, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøs i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfomceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinatrium subkutan påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksitet. Det ble påvist at enoksaparinatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutan.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Benzylalkohol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3. Holdbarhet

3 år

Etter første åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 28 dager ved 25 ° C.
Fra et mikrobiologisk synspunkt, etter at det er åpnet, kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager under 25 ° C. Andre lagringstider og -betingelser for bruk er brukerens ansvar.

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning for injeksjon

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt demonstrert i 8 timer ved 25 ° C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I hetteglass forseglet med en gummipropp og grå aluminium-plasthette i en pappeske.

Pakningsstørrelser på 5 hetteglass som inneholder 5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Enoksaparinatrium kan trygt administreres natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5% glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 4.2.)

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/072

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016

Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO FOR TEKSTEN

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 100 000 IE (1000 mg)/10 ml injeksjonsvæske i flerdosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 000 IE anti-Xa-aktivitet (tilsvarende 1000 mg) enoksaparinatrium i 10,0 ml vann til injeksjonsvæsker.

Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.

Enoksaparinatrium er en biologisk substans som er fremstilt ved alkalisk depolymerisering av heparin benzylester utvunnet fra mukosa i svinetarm

Hjelpestoff(er) med kjent(e) effekt(er)

Benzynalkohol (150 ml i 10,0 ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosehetteglass.
Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inhixa er indisert til voksne ved:

- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat eller høy risiko, særlig ved ortopedisk eller generell kirurgi, inklusiv kreftkirurgi.
- Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter med akutt sykdom (som akutt hjertesvikt, respirasjonssvikt, alvorlige infeksjoner eller revmatisk sykdom) og redusert mobilitet som har økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE).
- Behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE), unntatt tilfeller av PE der det er sannsynlig at trombolytisk behandling eller kirurgi er påkrevd.
- Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.
- Forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse.
- Akutt koronarsyndrom:
 - Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-segment elevasjon (NSTEMI), i kombinasjon med oral acetylsalisylsyre.
 - Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI), inklusiv pasienter som skal behandles medikamentelt eller med etterfølgende perkutan koronar intervensjon (PCI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos kirurgiske pasienter med moderat og høy risiko

Individuell tromboembolisk risiko for enkeltpasienter kan beregnes ved hjelp av validerte stratifiseringsmodeller.

- Hos pasienter med moderat risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon. Preoperativ initiering (2 timer før operasjon) med 2000 IE (20 mg) ble vist å være effektivt og sikkert ved kirurgi med moderat risiko.
- Hos pasienter med moderat risiko bør behandling med enoksaparinatrium fortsette i minst 7-10 dager uavhengig av pasientens tilstand (f.eks. mobilitet). Profylaksen bør fortsette til pasienten ikke lenger har betydelig redusert mobilitet.
- Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisme er anbefalt dose av enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig gitt som subkutan injeksjon med anbefalt oppstart 12 timer før operasjon. Ved behov for oppstart av preoperativ profylakse tidligere enn 12 timer (f.eks. høyriskopasienter som venter på en utsatt ortopedisk kirurgi), bør siste injeksjon ikke gis senere enn 12 timer før operasjon og genopptas 12 timer etter operasjon.
 - Hos pasienter som gjennomgår en stor ortopedisk operasjon anbefales utvidet tromboseprofylakse i opptil 5 uker.
 - Hos pasienter med høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE) som gjennomgår kreftkirurgi i abdomen eller bekken anbefales utvidet tromboprofylakse i opptil 4 uker.

Profylakse mot venøs tromboembolisme hos medisinske pasienter

Anbefalt dose er 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium gitt som subkutan injeksjon én gang daglig. Varigheten av behandlingen med enoksaparinatrium er minst 6-14 dager uavhengig av pasientens tilstand (f. eks. mobilitet). Nytte av behandling utover 14 dager er ikke fastslått.

Behandling av DVT og PE

Enoksaparinatrium kan administreres enten som én daglig subkutan injeksjon à 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som to daglige subkutane injeksjoner à 100 IE/kg (1 mg/kg).

Regimet bør velges av legen basert på individuell vurdering, inklusiv vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning. Doseringsregimet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig bør brukes til ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE. Doseringsregimet med 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig bør brukes hos alle andre pasienter, f.eks. pasienter med fedme, med symptomatisk PE, kreft, flere tilfeller av VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Gjennomsnittlig varighet av behandling med enoksaparinatrium er 10 dager. Behandling med et oralt antikoagulasjonspreparat startes når det er hensiktsmessig (se «Bytte mellom enoksaparinatrium og orale antikoagulantia» i slutten av pkt. 4.2).

Ved utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter, bør legen nøye vurdere pasientens individuelle tromboemboliske risiko og blødningsrisiko.

Den anbefalte dosen er 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert to ganger daglig ved subkutan injeksjon i 5 til 10 dager, etterfulgt av en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutan injeksjon i opptil 6 måneder. Fordelen med kontinuerlig antikoagulant terapi bør revurderes etter 6 måneders behandling.

Forebyggelse av trombedannelse under hemodialyse

Anbefalt dose av enoksaparinatrium er 100 IE/kg (1 mg/kg).

Til pasienter med høy risiko for blødning, bør dosen reduseres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved dobbel vaskulær adgang, eller 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved enkel vaskulær adgang.

Under hemodialyse gis enoksaparinatrium i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av dialysen. Effekten av denne dosen er normalt tilstrekkelig til 4 timers dialyse. Hvis fibrinringer ses, f. eks. hvis varigheten av dialysen er lenger enn normalt, kan man imidlertid gi ytterligere en dose på 50-100 IE/kg (0,5 - 1 mg/kg).

Ingen data er tilgjengelig for pasienter som bruker enoksaparinatrium som profylakse eller behandling under hemodialyse.

Akutt koronarsyndrom: behandling av ustabil angina og NSTEMI og behandling av akutt STEMI

- For behandling av ustabil angina og NSTEMI er anbefalt dose enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) hver 12. time som subkutan injeksjon i kombinasjon med blodplatehemmende behandling. Behandlingen bør opprettholdes i minimum 2 dager og fortsette inntil klinisk stabilisering. Behandlingsvarigheten er vanligvis 2 til 8 dager. Acetylsalisylsyre (ASA) er anbefalt hos alle pasienter uten kontraindikasjoner, med oral oppstartsdose på 150-300 mg (hos ASA-naive pasienter) og en vedlikeholdsdose på 75-325 mg/dag over lang tid, uavhengig av behandlingsstrategi.
- For behandling av akutt STEMI er anbefalt dosering 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium gitt som en enkelt intravenøs bolusdose pluss en subkutan dose på 100 IE/kg (1 mg/kg), etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrert subkutan hver 12. time (maks 10 000 IE (100 mg) for de to første subkutane dosene). Hensiktsmessig blodplatehemmende behandling som f. eks. oral ASA (75-325 mg én gang daglig) bør gis samtidig dersom det ikke er kontraindisert. Anbefalt behandlingsvarighet er enten 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. Ved samtidig behandling med trombolytika (fibrinspesifikk eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparinatrium gis mellom 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi er startet.
 - For dosering hos pasienter ≥ 75 år, se avsnittet «Eldre».
 - For pasienter som behandles med PCI: Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ekstra dose. Hvis den siste subkutane administrasjonen av enoksaparinatrium ble gitt mer enn 8 timer før ballongen blåses opp, bør en intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoksaparinatrium administreres.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium i pediatrisk populasjon har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Eldre

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Dette gjelder for alle indikasjoner unntatt ved STEMI, bortsett fra dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se avsnittet «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling av akutt STEMI hos eldre pasienter ≥ 75 år, skal en initial intravenøs bolusdose ikke gis. Innled doseringen med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan hver 12. time (maksimalt 7500 IE (75 mg) kun for hver av de to første subkutane dosene, etterfulgt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutan for etterfølgende doser). For dosering hos eldre med nedsatt nyrefunksjon, se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1 og 5.2) og forsiktighet skal utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Enoksaparinatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatinin clearance < 15 ml/min) pga. manglende data hos denne populasjonen, bortsett fra forebygging av trombedannelse i den ekstrakorporale sirkulasjonen ved hemodialyse.

Doseringstabell for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance [15-30] ml/minutt):

<u>Indikasjon</u>	<u>Doseringsregime</u>
Profylakse mot venøs tromboembolisme	2000 IE (20 mg) subkutan én gang daglig
Behandling av DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av ustabil angina og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan én gang daglig
Behandling av akutt STEMI (pasienter under 75 år)	1 x 3000 IE (30 mg) intravenøs bolusdose pluss 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.
Behandling av akutt STEMI (pasienter over 75 år)	Ingen initial i.v bolusdose, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan og deretter 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvekt subkutan hver 24. time.

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke indikasjonen hemodialyse.

Moderat og lett nedsatt nyrefunksjon

Selv om det ikke foreligger anbefaling om dosejustering hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, anbefales nøye klinisk overvåking.

Inhixa multidose-hetteglass inneholder benzylalkohol og må ikke brukes på nyfødte og for tidlig fødte (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Inhixa er ikke indisert for intramuskulær bruk og må ikke administreres på denne måten.

For forebyggelse av venøs tromboembolisme etter kirurgi, behandling av DVT og PE, utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter, behandling av ustabil angina og NSTEMI, gis enoksaparinatrium som subkutan injeksjon.

- Ved akutt STEMI bør behandlingen innledes med én enkelt intravenøs bolusdose straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.
- Ved forebyggelse av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis det i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bruk av en tuberkulinsprøyte eller tilsvarende anbefales ved bruk av flerdosehetteglass for å sikre opptrekking av nøyaktig legemiddelvolum.

Subkutan injeksjonsteknikk:

Injeksjonen bør fortrinnsvis gis når pasienten ligger. Enoksaparin skal administreres ved dyp subkutan injeksjon.

Luftboblen i den ferdigfylte sprøyten skal ikke fjernes før injeksjonen, da dette kan føre til tap av legemiddel. Når legemiddelmengden som skal injiseres må justeres basert på pasientens kroppsvekt, skal de graderte sprøytene brukes for å oppnå ønsket volum ved å fjerne overskytende volum før injeksjonen. I enkelte tilfeller ikke er mulig å oppnå en eksakt dose pga. graderingen på sprøytene, og i slike tilfeller skal dosen rundes opp til nærmeste gradering.

Man bør bytte på injeksjonssted mellom høyre og venstre anterolaterale eller posterolaterale side av mageregionen/abdomen.

Hele lengden av nålen skal stikkes vertikalt inn i hudfolden som holdes forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. Hudfolden skal ikke slippes før injeksjonen er helt ferdig. Injeksjonsstedet må ikke gnis på etter administrasjon.

i.v. (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI):

Ved akutt STEMI innledes behandlingen med én intravenøs bolusinjeksjon, straks etterfulgt av en subkutan injeksjon.

Både flerdosehetteglass og ferdigfylte sprøyter kan brukes ved intravenøs injeksjon.

Enoksaparinatrium administreres gjennom en i.v. adgang. Enoksaparinatrium skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding av enoksaparinatrium med andre legemidler, skal den intravenøse adgangen, som er valgt, skylles med en tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for injeksjon før og etter i.v. bolusadministrasjon av enoksaparinatrium, for å rense porten for legemiddel.

Enoksaparinatrium kan trygt administreres sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Innledende 3000 IE (30 mg) bolus

Ved bruk av en gradert ferdigfylt sprøyte med enoksaparinatrium til den innledende 3000 IE (30 mg) bolusdosen fjernes overskytende volum, slik at sprøyten kun inneholder 3000 IE (30 mg). Deretter kan dosen på 3000 IE (30 mg) injiseres rett i den i.v. slangen.

Ytterligere bolus ved PCI når siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen

For pasienter som behandles med PCI, administreres en ytterligere intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane administrasjon ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

For å sikre nøyaktigheten til det lille volumet som skal injiseres anbefales det å fortynne legemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For å oppnå en oppløsning på 300 IE/ml (3 mg/ml) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium, anbefales det å bruke en infusjonspose med 50 ml (med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning) på følgende måte:

30 ml av oppløsningen skal trekkes ut fra infusjonsposen med en sprøyte og kastes. Hele innholdet av den ferdigfylte sprøyten med 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium skal injiseres inn i de resterende 20 ml i infusjonsposen. Innholdet i posen skal blandes forsiktig. Deretter skal det nødvendige volumet av fortyntingentrekkes ut med en sprøyte og administreres i den intravenøse-slangen.

Etter fortyntningen kan volumet som skal injiseres beregnes ut fra følgende formel [volum fortynnet oppløsning (ml) = pasientens vekt (kg) x 0,1], eller ved å bruke tabellen nedenfor. Det anbefales å tilberede fortyntningen rett før bruk.

Volum som skal injiseres via i.v.-slange etter fortynning til en konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml.

Vekt [kg]	Nødvendig dose 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volum som skal injiseres når fortynnet til endelig konsentrasjon på 300 IE (3 mg)/ml
	IE	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injeksjon i arteriell del

Ved forebygging av trombedannelse i ekstrakorporal sirkulasjon under hemodialyse, gis injeksjonen i den arterielle delen av dialyseenheten.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og orale antikoagulantia

Bytte mellom enoksaparinnatrium og vitamin K-antagonister (VKA)

Klinisk monitorering og laborietester [protrombintid uttrykt som International Normalised Ratio (INR)] må intensiveres for å følge med på effekten av VKA.

Fordi det tar en stund før VKA oppnår maksimal effekt, bør behandling med enoksaparinnatrium fortsette med konstant dose så lenge det er nødvendig for å opprettholde INR innenfor ønsket terapeutisk nivå for indikasjonen, i to tester etter hverandre.

For pasienter som allerede bruker en VKA bør denne seponeres, og første dose enoksaparinnatrium gis når INR har kommet under det terapeutiske området.

Bytte mellom enoksaparinnatrium og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAC)

For pasienter som allerede bruker enoksaparinnatrium skal enoksaparinnatrium seponeres, og DOAC startes 0 til 2 timer før tidspunktet for når neste planlagte administrering av enoksaparinnatrium skulle blitt gitt, i overensstemmelse med etiketten på DOAC.

For pasienter som allerede bruker DOAC skal første dose enoksaparinnatrium gis på det tidspunktet da neste dose DOAC egentlig skulle vært inntatt.

Administrasjon under spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur

Dersom legen bestemmer at det skal administreres antikoagulasjon i forbindelse med spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur, er det anbefalt med nøye nevrologisk monitorering på grunn av risiko for spinale/epidurale hematomer (se pkt. 4.4).

Ved profylaktiske doser

Det skal gå minst 12 timer uten punktur mellom siste injeksjon av profylaktisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter.

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 12 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 24 timer.

Oppstart med 2000 IE (20 mg) av enoksaparinatrium 2 timer før kirurgi er ikke forenlig med spinal-/epiduralanestesi.

Ved doser brukt til behandling

Det skal gå minst 24 timer uten punktur mellom siste injeksjon av terapeutisk dose enoksaparinatrium og plassering av kanyler eller kateter (se også pkt. 4.3).

Ved kontinuerlige teknikker skal det på samme måte være minst 24 timers opphold før kateteret fjernes.

Hos pasienter med kreatininclearance på 15-30 ml/min bør det vurderes å fordoble utsettelsen for punktur/plassering eller fjernelse av kateter til minst 48 timer.

Pasienter som bruker doseringer som gis to ganger daglig (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to ganger daglig eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) skal unnlate den andre dosen slik at et tilstrekkelig opphold oppnås før plassering eller fjernelse av kateter.

Anti-Xa-nivåer kan også oppdages på disse tidspunktene, og utsettelsene er ingen garanti for at spinale/epidurale hematomer unngås.

På samme måte bør det unnlates å bruke enoksaparinatrium før minst 4 timer etter spinal/epiduralpunktur eller etter at kateteret er fjernet. Oppholdet må være basert på en nytte/risikovurdering der det tas hensyn til risiko for trombose og risiko for blødning i forbindelse med prosedyren og pasientens risikofaktorer.

4.3 Kontraindikasjoner

Enoksaparinatrium er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater inklusiv andre lavmolekylære hepariner (LMWH), overfor benzylalkohol eller overfor ethvert annet hjelpestoff listet opp i pkt. 6.1.
- Historikk over immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) i løpet av de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv klinisk signifikant blødning og sykdommer med høy blødningsrisiko, inklusiv nylig hjerneblødning, gastrointestinale sår, tilstedeværelse av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig kirurgi i hjerne, ryggmarg eller øyet, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal eller intracerebrale vaskulære misdannelser.
- Spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi når enoksaparinatrium er brukt terapeutisk i løpet av de foregående 24 timene (se pkt. 4.4).

På grunn av innhold av benzylalkohol (se pkt. 6.1), må ikke enoksaparinatrium flerdosehetteglass-formulering gis til nyfødte eller for tidlig fødte (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

LMWH er biologiske legemidler. For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Enoksaparinatrium og andre LMWH kan ikke brukes om hverandre (enhet for enhet). Legemidlene er forskjellige når det gjelder fremstillingsprosess, molekylvekt, spesifikk anti Xa- og anti IIa-aktivitet, enheter, dosering og klinisk effekt og sikkerhet. Dette medfører ulikheter i farmakokinetikk og tilknyttet biologisk aktivitet (f. eks. antitrombinaktivitet og blodplateinteraksjoner). Man må derfor være oppmerksom på og følge retningslinjene for bruk av hvert enkelt preparat nøye.

Anamnese med heparin induisert trombocytopeni (HIT) (>100 dager)

Bruk av enoksaparinatrium hos pasienter med en immunmediert HIT anamnese innenfor de siste 100 dagene eller ved tilstedeværelse av sirkulerende antistoffer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sirkulerende antistoffer kan være tilstede i flere år.

Enoksaparinatrium skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som har hatt HIT for mer enn 100 dager siden uten sirkulerende antistoffer. Avgjørelsen om å bruke enoksaparinatrium i slike tilfeller må kun tas etter en nøye nytte/risikoanalyse og etter at alternative behandlinger med ikke-hepariner er vurdert (f. eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

Monitorering av blodplater

Hos kreftpasienter med et blodplateantall under 80 G/l kan antikoagulasjonsbehandling kun vurderes fra tilfelle til tilfelle, og nøye overvåking anbefales.

Risiko for antistoffmediert HIT er også tilstede med LMWH. Hvis trombocytopeni inntreffer, oppstår det vanligvis mellom den 5. og den 21. dagen etter oppstart av behandlingen med enoksaparinatrium. Risikoen for HIT er høyere hos postoperative pasienter, og særlig etter hjertekirurgi og hos kreftpasienter.

Det er derfor anbefalt å måle antall blodplater før behandlingen med enoksaparinatrium initieres, og deretter regelmessig under behandlingen.

Ved kliniske symptomer som tyder på HIT (enhver ny episode med arteriell- og/eller venøs tromboembolisme, smertefulle hudlesjoner på injeksjonsstedet, enhver allergisk eller anafylaktisk reaksjon på behandlingen) bør antall blodplater måles. Pasienter bør være oppmerksomme på at slike symptomer kan oppstå, og at de da skal informere fastlegen.

I praksis må behandlingen med enoksaparinatrium umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen ikke-heparin antikoagulasjonsbehandling ved bekreftet signifikant reduksjon i blodplatetallet (30-50 % av utgangsverdi).

Blødning

Som for andre antikoagulantia, kan det oppstå blødning hvor som helst. Dersom blødning inntreffer, må årsagen tilblødningen finnes og relevant behandling iverksettes.

Som enhver annen antikoagulasjonsbehandling, bør forsiktighet utvises med enoksaparinatrium ved tilstander hvor blødningsrisikoen er forøket, som f. eks.:

- svekket hemostase,
- tidligere magesår,
- nylig iskemisk slag,
- alvorlig arteriell hypertensjon,
- nylig diabetesretinopati,
- nevrokirurgi eller øyeoperasjoner,

- samtidig behandling med andre medisinske produkter som påvirker hemostasen (se pkt. 4.5).

Laboratorietester

Ved doser af enoksaparinatrium, brukt profylaktisk mot venetrombose, påvirkes ikke blødningstid og standard blodkoagulasjonstester signifikant. Blodplateaggregeringen eller bindingen av fibrinogen til blodplatene påvirkes heller ikke.

Ved høyere doser kan økning i aPTT (aktivert partiell tromboplastintid) og ACT (activated clotting time) forekomme. Økning i aPTT og ACT er ikke lineært forbundet med økning av enoksaparinatriums antitrombotiske aktivitet, og er derfor upålitelige og uegnet til å måle enoksaparinatriumaktivitet.

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon

Spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktur ikke utføres i løpet av de første 24 timene etter administrasjon av terapeutiske doser enoksaparinatrium (se også pkt. 4.3).

Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og spinal-/epiduralanestesi, er rapportert. Disse hendelsene er sjeldne ved daglige enoksaparinatriumdoser på 4000 IE (40 mg) eller lavere. Risikoen er større ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkateter, ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler), ved traumatisk eller gjentatt spinal-/epiduralpunktur, eller hos pasienter med spinalkirurgi i anamnesen eller spinal misdannelser.

For å redusere den potensielle blødningsrisikoen ved samtidig bruk av enoksaparinatrium og epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må den farmakokinetiske profilen til enoksaparinatrium tas i betraktning (se pkt. 5.2). Plassering og fjerning av epiduralkateter eller spinalpunktur bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av enoksaparinatrium er lav, men presis fastsettelse av tidspunktet hvor tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt er oppnådd hos hver enkelt pasient er ikke kjent. Hos pasienter med kreatininclearance [15-30] ml/minutt er det nødvendig med ekstra forsiktighet, fordi utskillelsen av enoksaparinatrium er forlenget (se pkt. 4.2).

Dersom legen beslutter å gi antikoagulasjon i sammenheng med epidural- eller spinalanestesi/-analgesi eller spinalpunktur, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på neurologisk svikt, som ryggsmarter, sensoriske og motoriske utfall (sovende fornemmelse eller svakhet i bena), dysfunksjon i tarm og/eller blære. Pasienten må instrueres om å informere legen straks hvis noen av ovenfor nevnte symptomer skulle forekomme. Ved mistanke om spinalt hematoma må diagnosen stilles fort og behandling inkl. spinal dekompresjon igangsettes straks, selv om det ikke er sikkert at slik behandling forhindrer eller reverserer neurologiske sekveler.

Hudnekrose/kutan vaskulitt

Hudnekrose og kutan vaskulitt har blitt rapportert med LMWH og skal føre til øyeblikkelig seponering av behandlingen.

Perkutan koronar revaskularisering

For å redusere risikoen for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, NSTEMI og akutt STEMI, må de anbefalte tidsintervallene mellom hver injeksjon av enoksaparinatrium følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringshylsen fjernes med en gang. Hvis en manuell kompresjonsmetode brukes, skal innføringshylsen fjernes 6 timer etter den siste intravenøse/subkutane-injeksjonen av enoksaparinatrium. Hvis behandlingen med enoksaparinatrium skal fortsette, skal den neste dosen ikke gis før 6-8 timer etter at innføringshylsen er fjernet. Prosedyrestedet skal observeres for tegn til blødninger eller dannelse av hematomer.

Akutt infeksøs endokarditt

På grunn av risiko for cerebral blødning, er bruk av heparin ved akutt infeksøs endokarditt vanligvis ikke anbefalt. Hvis bruk anses som absolutt nødvendig, må avgjørelsen tas etter en grundig nytte/risikovurdering.

Kunstige hjerteklaffer

Bruk av enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. Enkeltstående tilfeller av tromboseutvikling som medførte blokkering av kunstige hjerteklaffer hos pasienter behandlet med enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse er rapportert. Mangelfulle opplysninger om underliggende sykdom og andre kliniske data begrenser evalueringen av disse hendelsene. Noen av disse tilfellene gjaldt gravide kvinner der trombosen medførte død hos mor og foster.

Kunstige hjerteklaffer hos gravide kvinner

Bruk av enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer er ikke tilstrekkelig undersøkt. I en klinisk studie av gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som fikk enoksaparinnatrium (100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig) for å redusere risikoen for tromboembolisme, utviklet 2 av 8 kvinner blodpropper som førte til blokkering av klaffene med dødelig utgang for både mor og foster. Tilfeller av trombose i hjerteklaffene hos gravide kvinner med kunstige hjerteklaffer som ble behandlet med enoksaparinnatrium som tromboseprofylakse har blitt rapportert etter markedsføring. Gravide kvinner med kunstig hjerteklaff kan ha en forhøyet risiko for tromboembolisme.

Eldre

Det er ikke observert økt tendens til blødning hos eldre ved bruk av profylaktiske doser. Ved bruk av terapeutiske doser kan eldre pasienter (spesielt de som er 80 år eller eldre) ha større risiko for blødninger. Nøye klinisk overvåking anbefales, og dosereduksjon kan vurderes hos pasienter over 75 år som behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er eksponeringen for enoksaparinnatrium forhøyet, noe som øker risikoen for blødning. Hos disse pasientene anbefales nøye klinisk overvåking, og biologisk monitorering ved måling av anti-Xa-aktivitet kan vurderes (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).
- Enoksaparinnatrium er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresykdom (kreatininclearance <15 ml/minutt) pga. manglende data i denne populasjonen, bortsett fra som tromboseprofylakse i ekstrakorporal sirkulasjon ved hemodialyse.

Siden eksponeringen for enoksaparinnatrium er signifikant forhøyet hos pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-30 ml/minutt), er dosejustering anbefalt for terapeutiske og profylaktiske doser (se pkt. 4.2).

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) og lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) grad av nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Enoksaparinatrium bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning. Dosejustering basert på måling av anti-Xa-nivåer er upålitelig hos pasienter med levercirrhose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

Pasienter med lav vekt

Økt eksponering for enoksaparinatrium ved profylaktiske doser (ikke vektjusterte) er sett hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg), noe som kan føre til forhøyet risiko for blødning. Nøye klinisk overvåkning er derfor anbefalt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pasienter med fedme

Pasienter med fedme har høyere risiko for tromboembolisme. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI > 30 kg/m²) er ikke fullstendig klarlagt, og det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på tromboembolisme.

Hyperkalemi

Hepariner kan undertrykke utskillelsen av aldosteron fra binyrene og føre til hyperkalemi (se pkt. 4.8), særlig hos pasienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvikt, allerede eksisterende metabolsk acidose og, som tar legemidler kjent for å øke kalium (se pkt. 4.5). Plasmakalium bør kontrolleres regelmessig, særlig hos risikopasienter.

Benzylalkohol

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("Gasping Syndrome") (se avsnitt 4.3). Minst mengde benzylalkohol hvor giftighet kan oppstå er ikke kjent. Benzylalkohol kan også forårsake giftige reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år på grunn av økt risiko for akkumulering.

Et stort volum av medisinske produkter som inneholder benzylalkohol bør brukes med forsiktighet og bare hvis det er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon eller på gravide på grunn av risikoen for akkumulering av benzylalkohol og dets toksisitet (metabolsk acidose).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert med en frekvens som ikke er kjent med enoksaparinbehandling. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, bør enoksaparin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-anbefalte kombinasjoner:

Legemidler som påvirker hemostase (se pkt. 4.4)

Det anbefales at behandling med legemidler som påvirker hemostasen seponeres før behandling med enoksaparinatrium starter, hvis ikke bruken er strengt nødvendig. Dersom samtidig bruk er nødvendig skal enoksaparinatrium brukes med nøye klinisk overvåkning og laboratorietester når relevant. Slike legemidler inkluderer bl.a.:

- Systemiske salisylater, acetylsalisylsyre i anti-inflammatoriske doser og NSAID inkl. ketorolak
- Andre trombolytika (f. eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenekteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som brukes med forsiktighet:

Følgende legemidler kan brukes med forsiktighet samtidig med enoksaparinatrium:

Andre legemidler som påvirker hemostase som:

- Blodplateaggregasjonshemmere inklusiv acetylsalisylsyre i doser som brukes ved kardioproteksjon, klopido-rel, tiklopidin, og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister brukt ved akutt koronarsyndrom, pga. blødningsrisiko
- Dekstran 40
- Systemiske glukokortikosteroider.

Legemidler som øker kaliumnivået:

Legemidler som øker kaliumnivået i serum kan gis samtidig med enoksaparinatrium under nøye klinisk overvåkning og relevante laboratorietester (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke holdepunkter for at enoksaparin passerer placentabarrieren i andre og tredje trimester hos mennesker. Data fra første trimester mangler.

Dyrestudier har ikke påvist føtotoksisitet eller teratogenisitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist at mengden enoksaparin som passerer placenta er minimal.

Enoksaparinatrium bør bare brukes under graviditet dersom legen mener det er strengt nødvendig. Gravide kvinner som behandles med enoksaparinatrium skal følges nøye opp mht. tegn på blødning eller overdreven antikoagulasjon og skal bli informert om risikoen for blødning. Alt i alt tyder dataene på at det ikke er forhøyet risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med risikoen hos kvinner som ikke er gravide, bortsett fra den økte risikoen som er sett hos kvinner med kunstige hjerteklaffer (se pkt. 4.4).

Dersom epiduralanestesi er planlagt anbefales det å avslutte behandlingen med enoksaparinatrium på forhånd (se pkt. 4.4).

Da benzylalkohol kan krysse placenta anbefales det å bruke en formulering som ikke inneholder benzylalkohol

Amming

Det er ikke påvist at uforandret enoksaparin skilles ut i human morsmelk. Hos diegivende rotter er utskillelsen av enoksaparin eller dets metabolitter i melk vist å være svært liten. Oral absorpsjon av enoksaparinatrium er lite sannsynlig. Inhixa kan brukes under amming.

Fertilitet

Kliniske data for enoksaparinatrium og fertilitet mangler. Dyrestudier viste ingen påvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inhixa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Enoksaparinatrium har blitt studert hos mer enn 15 000 pasienter i kliniske studier. Dette inkluderer profylakse mot dyp venetrombose (DVT) etter ortopedisk eller abdominal kirurgi hos 1776 pasienter med risiko for tromboemboliske komplikasjoner, profylakse mot DVT hos 1169 akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet, behandling av DVT med eller uten PE hos 559 pasienter, behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk hos 1578 pasienter og behandling av akutt STEMI hos 10 176 pasienter.

Behandlingsregimet som ble gitt i disse kliniske studiene varierte avhengig av indikasjonene. Enoksaparinatrium-dosen var 4000 IE (40 mg) subkutan én gang daglig ved profylakse mot DVT etter kirurgi eller hos akutt syke medisinske pasienter med svært redusert mobilitet. Ved behandling av DVT med eller uten PE ble pasientene som fikk enoksaparinatrium behandlet enten med 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan én gang daglig. I det kliniske studiet av behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten Q-takk var dosen 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i den kliniske studien av akutt STEMI var enoksaparinatrium-regimet en intravenøs bolusdose på 3000 IE (30 mg) etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

Blødninger, trombocytopeni og trombocytose var de hyppigst rapporterte bivirkningene i de kliniske studiene (se punktene 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Sikkerhetsprofilen til enoxaparin for utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasienter er lik sikkerhetsprofilen for behandling av DVT og PE.

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ble rapportert i forbindelse med enoksaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Andre bivirkninger som ble sett i kliniske studier og bivirkninger som er blitt rapportert etter markedsføring er vist nedenfor.

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklassesystem er bivirkningene listet opp etter avtakende alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

- Vanlige: Blødninger, hemoragisk anemi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjeldne: Eosinofili*
- Sjeldne: Immunoallergisk trombocytopeni med trombose; noen ganger komplisert med organinfarkt eller iskemi i lemmer (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet

- Vanlige: Allergiske reaksjoner
- Sjeldne: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk*

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine*

Karsykdommer

- Sjeldne: Tilfeller av spinale/epidurale hematom*. Disse bivirkningene har resultert i forskjellig grad av nevrologisk skade, inklusiv langvarig eller permanent lammelse (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

- Svært vanlige: Forhøyede leverenzymmer (i hovedsak transaminaser >3 ganger over øvre normalnivå)
- Mindre vanlige: Hepatocellulær leverskade*
- Sjeldne: Kolestatisk leverskade*

Hud- og underhudssykdommer

- Vanlige: Urtikaria, hudkløe, erytem
- Mindre vanlige: Bulløs dermatitt
- Sjeldne: Alopesi*
- Sjeldne: Kutan vaskulitt*, hudnekrose* som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett). Kuler på injeksjonsstedet* ved injeksjonsstedet (inflammatoriske infiltrater, som ikke var cyster med innkapslet enoksaparin). Disse forsvinner etter få dager og avbrudd i behandlingen er unødvendig.
- Ikke: Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Sjeldne: Osteoporose* etter lang tids bruk (mer enn 3 måneder)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

- Vanlige: Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, eller annen reaksjon på injeksjonsstedet (som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, kuler, smerter, reaksjoner)
- Mindre vanlige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet

Undersøkelser

- Sjeldne: Hyperkalemi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødninger

Dette inkluderte alvorlige blødninger, høyest rapportert hos 4,2 % av pasientene (kirurgiske pasienter). Noen av tilfellene var dødelige. Hos kirurgiske pasienter ble blødningen definert som alvorlig dersom: (1) blødningen forårsaket en alvorlig klinisk hendelse, eller (2) blødningen førte til en reduksjon i hemoglobin ≥ 2 g/dl, eller det ble overført 2 eller flere enheter blodprodukt. Retroperitoneal og intrakraniell blødning ble alltid vurdert som alvorlig.

Som for andre antikoagulantia kan det oppstå blødning hvis det er andre risikofaktorer tilstede, som lesjoner med forhøyet blødningstendens, invasiv behandling eller samtidig bruk av medisinske produkter som påvirker hemostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Organ- klassesyste m	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylakse hos medisinske pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandling av DVT og PE hos kreftpasien t	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro-peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i>	<i>Svært vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro-peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige^b: Blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Sjeldne: Retro-peritoneal blødning</i>	<i>Vanlige: Blødning^a</i> <i>Mindre vanlige: Intrakraniell blødning, retro-peritoneal blødning</i>
---	---	--------------------------------------	--	--------------------------------------	---	--

^a Som hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistakse og gastrointestinal blødning.

^b: frekvens basert på en retrospektiv studie av 3526 pasienter (se pkt. 5.1)

Trombocytopeni og trombocytose (se pkt. 4.4 Monitorering av blodplater)

Organ- klassesystem	Profylakse hos kirurgiske pasienter	Profylaks e hos medisinsk e pasienter	Pasienter med DVT, med eller uten lungeemboli	Utvidet behandlin g av DVT og PE hos kreftpasie nter	Pasienter med ustabil angina og hjerteinfar kt uten Q- takk	Pasienter med akutt STEMI
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Svært vanlige: Trombocytose^β</i> <i>Vanlige: Trombocytopeni</i>	<i>Sjeldne: Trombocytopeni</i>	<i>Svært vanlige: Trombocytose^β</i> <i>Vanlige: Trombocytopeni</i>	<i>Ikke kjent: Trombocytopeni</i>	<i>Sjeldne: Trombocytopeni</i>	<i>Vanlige: Trombocytose^β</i> <i>Trombocytopeni</i> <i>Svært sjeldne: Immuno-allergisk trombocytopeni</i>

^β: Blodplater >400 g/l

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enoksaparinatrium hos den pediatriske populasjonen er ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Intravenøs administrering av benzylalkohol har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("Gasping Syndrome") (se avsnitt 4.3).

Benzylalkohol kan også forårsake giftige reaksjoner hos spedbarn og barn opptil 3 år på grunn av økt risiko for akkumulering (se avsnitt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i

[Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Utilsiktet overdose av enoksaparinnatrium etter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administrasjon kan gi blødningskomplikasjoner. Ved oralt inntak er det usannsynlig at enoksaparinnatrium blir absorbert, selv etter store doser.

Behandling

Antikoagulasjonseffekten kan nøytraliseres av langsom intravenøs injeksjon av protamin. Dosen av protamin avhenger av hvor mye enoksaparinnatrium som er injisert: 1 mg protamin nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 100 IE (1 mg) enoksaparinnatrium, hvis enoksaparinnatrium ble gitt under 8 timer tidligere. Hvis enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 8 timer tidligere, eller hvis det er behov for gjentatt dosering av protamin, gis 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoksaparinnatrium. Dersom enoksaparinnatrium ble gitt mer enn 12 timer tidligere, er injeksjon av protamin kanskje ikke nødvendig. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa aktiviteten til enoksaparinnatrium imidlertid aldri nøytraliseres fullstendig (maksimalt 60 %) (se også preparatomtalen til protaminsaltet).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, heparingruppen. ATC-kode: B01A B05

Inhixa er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Farmakodynamiske effekter

Enoksaparin er et LMWH med en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 4 500 dalton hvor de antitrombotiske og de antikoagulerende egenskapene til standard heparin har blitt skilt ut. Virkestoffet er natriumsaltet.

Enoksaparin har høy anti-Xa aktivitet (ca. 100 IE/mg) og lav anti-IIa eller antitrombin aktivitet (ca. 28 IE/mg) *in vitro*, med en ratio på 3,6. Den antikoagulerende effekten medieres via antitrombin III (ATIII) som gir antitrombotisk virkning hos mennesker.

I tillegg til anti-Xa/IIa-aktivitet er også andre antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaper ved enoksaparin blitt identifisert hos friske frivillige og pasienter og i ikke-kliniske modeller. Disse inkluderer ATIII-avhengig hemming av andre koagulasjonsfaktorer som faktor VIIa, induksjon av endogen Tissue Factor Pathway Inhibition (TFPI)-utskillelse, samt ved redusert utskillelse av von Willebrand faktor (vWF) fra vaskulært endotel inn i blodsirkulasjonen. Disse faktorene er kjent for å bidra til den totale antitrombotiske virkningen av enoksaparinnatrium.

Ved profylaktisk behandling påvirker ikke enoksaparinnatrium aPTT signifikant. Ved kurativ bruk kan aPTT forlenges 1,5-2,2 ganger i forhold til kontrolltid ved maksimal aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom i forbindelse med kirurgi

Utvidet profylakse mot VTE etter ortopedisk kirurgi

I en dobbelblindet studie av utvidet profylakse hos pasienter som skulle skifte hofte, ble 179 pasienter uten venøs tromboembolisk sykdom som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan på sykehuset randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig (n=90) eller til placebo (n=89) i 3 uker. Insidensen av DVT under utvidet

profylakse var signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo. Det var ingen rapporter om PE og ingen alvorlige blødninger. Effektdata er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan n (%)	Placebo én gang daglig subkutan n (%)
Alle pasienter behandlet med utvidet profylakse	90 (100)	89 (100)
Total VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Total DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimal DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)

*p-verdi versus placebo =0,008

[#]p-verdi versus placebo =0,537

I en annen dobbelblindet studie ble 262 pasienter uten VTE-sykdom som skulle skifte hofte og som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan på sykehuset, randomisert til fortsatt behandling med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig (n=131) eller til placebo (n=131) i 3 uker. I likhet med i den første studien var insidensen av VTE under utvidet profylakse signifikant lavere for enoksaparinnatrium sammenlignet med placebo, både for total VTE (enoksaparinnatrium 21 [16 %] versus placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoksaparinnatrium 8 [6,1 %] versus placebo 28 [21,4 %]; p<0,001). Det var ingen forskjell mht. alvorlige blødninger i enoksaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

Utvidet profylakse mot DVT etter kreftkirurgi

En dobbelblindet multisenterstudie sammenlignet sikkerhet og effekt av et fireukers og et enukers behandlingsregime med enoksaparinnatrium-profylakse etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv hos 332 pasienter. Pasientene fikk enoksaparinnatrium (4000 IE (40 mg) subkutan) daglig i 6 til 10 dager og ble deretter randomisert til fortsatt behandling med enten enoksaparinnatrium eller placebo i ytterligere 21 dager. Bilateral venografi ble utført mellom dag 25 og 31, eller tidligere hvis symptomer på VTE oppstod. Pasientene ble fulgt opp i tre måneder. Profylakse med enoksaparinnatrium i fire uker etter kreftkirurgi i abdomen eller underliv reduserte insidensen av venografisk påvist trombose signifikant sammenlignet med profylakse med enoksaparinnatrium i én uke. Raten av venøs tromboembolisme på slutten av den dobbelblindede fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoksaparinnatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskjellen vedvarte i de tre månedene [13,8 % vs. 5,5 % (n=23 vs. 9), p=0,01]. Det var ingen forskjell mht. blødninger eller andre komplikasjoner i den dobbelblindede perioden eller oppfølgingsperioden.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom som forventes å ha bergenset mobilitet

I et dobbelblindet multisenter parallellgruppestudie ble 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium subkutan én gang daglig sammenlignet med placebo for profylakse mot DVT hos medisinske pasienter med svært begrenset mobilitet pga. akutt sykdom (definert som kun å kunne gå en distanse på < 10 meter i ≤ 3 dager). Studien inkluderte pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV), akutt respirasjonssvikt eller komplisert kronisk respiratorisk insuffisiens, og akutt infeksjon eller akutt reumatisme, og med minst én risikofaktor for VTE (alder ≥75 år, kreft, tidligere VTE, fedme, åreknuter, hormonbehandling, og kronisk hjertesvikt eller respirasjonssvikt). Tilsammen 1102 pasienter ble inkludert i studien, og 1073 pasienter fikk behandling. Behandlingen varte i 6 til 14 dager (median varighet 7 dager). Enoksaparinnatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutan reduserte insidensen av VTE signifikant sammenlignet med placebo. Effektdataene er gitt i tabellen under.

	Enoksaparinatrium 2000 IE (20 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 4000 IE (40 mg) én gang daglig subkutant n (%)	Placebo n (%)
Alle medisinske pasienter behandlet ved akutt sykdom	287 (100)	291(100)	288 (100)
Total VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Total DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

VTE = Venøse tromboemboliske hendelser inkl. DVT, PE, og dødsfall der tromboembolisme ble vurdert å være opprinnelsen

* p-verdi versus placebo =0,0002

Ca. 3 måneder etter inklusjon forble insidensen av VTE signifikant lavere i gruppen som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium versus placebogruppen. Forekomsten av total og alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i 2000 IE (20 mg) enoksaparinatriumgruppen, og 12,6 % og 1,7 % i 4000 IE (40 mg) enoksaparinatriumgruppen.

Behandling av DVT med eller uten PE

I et multisenter parallellgruppestudie ble 900 pasienter med akutt DVT i underekstremitetene med eller uten PE randomisert til sykehusbehandling (innleggelse) med enten (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant én gang daglig, (ii) 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutant hver 12. time, eller (iii) heparin intravenøs bolus (5000 IE) og påfølgende kontinuerlig infusjon (administrert for å oppnå aPTT på 55-85 sekunder). Totalt 900 pasienter ble randomisert i studien og alle pasientene ble behandlet. Alle pasientene fikk også warfarinatrium (dosering justert iht. protrombintid for å oppnå en INR på 2,0-3,0), påbegynt i løpet av de første 72 timene etter start av behandling med enoksaparinatrium eller standard heparin, og med varighet 90 dager. Behandling med enoksaparinatrium eller heparin ble gitt i minimum 5 dager og inntil målet for INR ble oppnådd med warfarinatrium. Begge regimene med enoksaparinatrium var ekvivalente med standard heparinbehandling mht. å redusere risikoen for tilbakefall av venøs tromboembolisme (DVT og/eller PE). Effektdata er gitt i tabellen nedenfor.

	Enoksaparinatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig subkutant n (%)	Enoksaparinatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig subkutant n (%)	aPTT-justert intravenøs heparin- behandling n (%)
Alle behandlede DVT-pasienter med eller uten PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Total VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Kun DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimal DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

VTE = venøs tromboembolisk hendelse (DVT og/eller PE)

* 95 % konfidensintervallene for forskjellene i total VTE mellom behandlingene var:

- enoksaparinatrium én gang daglig versus heparin (-3,0 til 3,5)
- enoksaparinatrium hver 12. time versus heparin (-4,2 to 1,7).

Alvorlig blødning inntraff henholdsvis 1,7 % i gruppen som fikk 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoksaparin natrium én gang daglig, 1,3 % i gruppen som fikk 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparin natrium to ganger daglig og 2,1 % i heparin gruppen.

Utvidet behandling av dyp venetrombose (DVT) og pulmonal emboli (PE) og forebygging av tilbakefall hos kreftpasienter.

I kliniske studier med et begrenset antall pasienter var rapporterte forekomster av tilbakevendende VTE hos pasienter behandlet med enoksaparin gitt én eller to ganger daglig i 3 til 6 måneder sammenlignbar med forekomsten av warfarin.

Effekten ble vurdert basert på en kohortstudie av 4451 kreftpasienter med symptomatisk VTE fra det multinasjonale registeret RIETE hos pasienter med VTE og andre trombotiske diagnoser. 3 526 pasienter fikk subcutant enoksaparin i opptil 6 måneder og 925 pasienter fikk tinzaparin eller dalteparin subcutant. Blant de 3 526 pasientene som fikk enoksaparinbehandling, ble 891 pasienter behandlet med 1,5 mg/kg én gang daglig som initial behandling og utvidet behandling inntil 6 måneder (én gang daglig), 1,854 pasienter fikk initialt 1,0 mg/kg to to ganger daglig og utvidet behandling opp til 6 måneder (to ganger daglig), og 687 pasienter fikk 1,0 mg/kg to ganger daglig som initial behandling etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang daglig (to ganger daglig-en gang daglig) som utvidet behandling opp til 6 måneder. Gjennomsnittlig og median behandlingsvarighet frem til regimeendring var henholdsvis 17 dager og 8 dager. Det var ingen signifikant forskjell i VTE-residivrate mellom de to behandlingsgruppene (se tabell), da enoksaparin oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-inferioritet på 1,5 (HR justert med relevante kovariater 0,817, 95 % KI: 0,499-1,336). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene når det gjelder den relative risikoen for alvorlig (fatal eller ikke-fatal) blødning og død av alle årsaker (se tabell).

Tabell. Effekt- og sikkerhetsresultater i RIETECAT-studien

Resultat	Enoxaparin n=3526	Andre LMWH n=925	Justerte fareforhold enoksaparin/annen LMWH [95% konfidensintervall]
Tilbakefall av VTE	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Alvorlig blødning	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Ikke alvorlig blødning	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Død (totalt)	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

En oversikt over resultat pr. behandlingsregime som ble brukt i RIETECAT-studien under 6 måneders behandling er oppført nedenfor:

Tabell. 6-måneders resultat hos pasienter som fullfører 6-måneders behandling, i henhold til forskjellige regimer

Resultat N (%) (95% CI)	Enoxaparin alle regimer	Enoxaparin alle regimer					EU/EØS godkjente LMWHs
		Enoxaparin en gang daglig	Enoxaparin to ganger daglig	Enoxaparin to ganger daglig til en gang daglig	Enoxaparin en gang daglig til to ganger daglig	Enoxaparin ved mer enn et bytte	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Tilbakefall av VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)

Alvorlig blødning (fatal og ikke-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Ikke-alvorlig blødninger av klinisk betydning	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Død (alle årsaker)	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE eller fatal blødningsrelatert død	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)
*Alle data med 95% CI							

Behandling av ustabil angina og hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI)

I en stor multisenterstudie ble 3171 pasienter inkludert i akuttfasen av ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk og randomisert til å få enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoksaparinatrium subkutan hver 12. time eller ufraksjonert heparin intravenøst justert iht. aPTT, i tillegg til ASA (100-325 mg daglig). Pasientene måtte behandles på sykehus i minst 2 dager og maksimalt 8 dager inntil klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning fra sykehuset. Pasientene måtte følges opp i 30 dager. Sammenlignet med heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant den kombinerte insidensen av angina pectoris, hjerteinfarkt og død, med en nedgang fra 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduksjon 16,2 %) på dag 14. Denne reduksjonen i kombinert insidens vedvarte etter 30 dager (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduksjon på 15 %).

Det var ingen signifikante forskjeller i alvorlig blødning, selv om blødning på injeksjonsstedet for subkutan injeksjon inntraff hyppigere.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon (STEMI)

I en stor multisenterstudie ble 20 479 pasienter med STEMI som var kvalifisert til å få fibrinolytisk terapi, randomisert til å få enten en intravenøs bolus på 3000 IE (30 mg) enoksaparinatrium med tillegg av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan, etterfulgt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, eller intravenøs ufraksjonert heparin justert iht. aPTT i 48 timer. Alle pasientene ble også behandlet med ASA i minimum 30 dager. Dosering av enoksaparinatrium ble justert for pasienter med alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon og for eldre ≥ 75 år. Subkutane injeksjoner med enoksaparinatrium ble gitt inntil utskrivning fra sykehus eller i maksimalt 8 dager, avhengig av hva som inntraff først.

Det ble utført PCI på 4716 pasienter som fikk antitrombotisk behandling med blindet studiemedisin. Hos pasienter som ble behandlet med enoksaparinatrium ble PCI derfor utført mens de var i regimet som ble etablert i tidligere studier (intet bytte), det vil si ingen tilleggsdoser enoksaparin dersom siste subkutane dose enoksaparinatrium ble gitt mindre enn 8 timer før oppblåsing av ballongen, og intravenøs bolusdose på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) dersom siste subkutane dose ble gitt mer enn 8 timer før oppblåsing av ballongen.

Sammenlignet med ufraksjonert heparin reduserte enoksaparinatrium signifikant insidensen av det primære endepunktet, som var en kombinasjon av død uansett årsak eller myokard reinfarkt i løpet av de første 30 dager etter randomiseringen [9,9 % i enoksaparinatriumgruppen, sammenlignet med 12,0 % i ufraksjonert heparingruppen] med 17 % relativ risikoreduksjon ($p < 0,001$).

Fordelene ved behandling med enoksaparinatrium, ut fra flere effektparametere, viste seg etter 48 timer. På dette tidspunktet var det 35 % reduksjon i relativ risiko for reinfarkt sammenlignet med behandling med ufraksjonert heparin ($p < 0,001$).

Den fordelaktige virkningen av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet var konsistent på tvers av viktige undergrupper inklusiv alder, kjønn, infarktlokalisering, diabeteshistorikk, historikk med tidligere hjerteinfarkt, type fibrinolytikum administrert, og tid til behandling med studiemedisin. Det var en signifikant behandlingsfordel av enoksaparinnatrium sammenlignet med ufraksjonert heparin hos pasienter som fikk PCI innen 30 dager etter randomisering (23 % reduksjon i relativ risiko) eller som ble behandlet medikamentelt (15 % reduksjon i relativ risiko, $p=0,27$ for interaksjon). Frekvensen etter 30 dager, for dem som enten døde, fikk reinfarkt eller fikk hjerneblødning (et mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p<0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (10,1 %) sammenlignet med heparingruppen (12,2 %), tilsvarende en relativ risikoreduksjon på 17 % til fordel for enoksaparinnatrium.

Insidensen av alvorlig blødning etter 30 dager var signifikant høyere ($p<0,0001$) i enoksaparinnatriumgruppen (2,1 %) versus heparingruppen (1,4 %). Det var høyere insidens av gastrointestinal blødning i enoksaparinnatriumgruppen (0,5 %) versus heparingruppen (0,1 %). Insidensen av hjerneblødning var sammenlignbar i de to gruppene (0,8 % for enoksaparinnatrium versus 0,7 % for heparin).

Den positive effekten av enoksaparinnatrium på det primære endepunktet som ble sett i løpet av de første 30 dagene vedvarte i den 12 måneder lange oppfølgingsperioden.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på data fra litteraturen ser det ut til at bruk av 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium hos pasienter med levercirrhose (Child-Pugh-klasse B-C) er sikkert og effektivt for forebyggelse av trombose i portvenen. Det bør bemerkes at disse litteraturstudiene kan ha begrensninger. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon pga. forhøyet risiko for blødning (se pkt. 4.4) og fordi ingen formelle dosebestemmende studier er blitt utført hos pasienter med cirrhose (verken Child-Pugh-klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika

De farmakokinetiske parametrene til enoksaparinnatrium er primært blitt undersøkt på samme måte som plasma anti-Xa-aktivitet og også som anti-IIa-aktivitet ved anbefalte doser med enkelte og gjentatte subkutane injeksjoner og etter enkeltinjeksjoner intravenøst. Den kvantitative bestemmelsen av anti-Xa og anti-IIa farmakokinetisk aktivitet ble utført med validerte amidolytiske metoder.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av enoksaparinnatrium etter subkutan injeksjon, basert på anti-Xa-aktivitet, er nesten 100 %.

Forskjellige doser og formuleringer og doseringsregimer kan brukes.

Gjennomsnittlig maksimum plasma anti-Xa-aktivitetsnivå er sett 3 til 5 timer etter subkutan injeksjon og når ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml etter en enkelt subkutan administrasjon av doser på henholdsvis 2 000 IE, 4 000 IE, 100 IE/kg og 150 IE/kg (20 mg, 40 mg 1 mg/kg og 1,5 mg/kg).

En intravenøs bolus på 3 000 IE (30 mg) straks etterflugt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time medførte initial maksimal anti-Xa-aktivitetsnivå på 1,16 IE/ml ($n=16$) og gjennomsnittlig eksponeringsratio svarende til 88 % av steady-statenivå. Steady-state oppnås på dag 2 av behandlingen.

Etter gjentatt subkutan administrasjon av 4 000 IE (40 mg) én gang daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig hos friske frivillige nås steady-state på dag 2 med ca. 15 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig, nås steady-state fra dag 3 til 4 med ca. 65 % høyere gjennomsnittlig eksponeringsrate enn etter én enkelt dose, og gjennomsnittlig maksimal og minimal anti-Xa-aktivitet på henholdsvis 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injeksjonsvolum og dosekonsentrasjon i området 100-200 mg/ml påvirker ikke farmakokinetiske parametere hos friske frivillige.

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium er tilsynelatende lineær i de anbefalte doseområdene. Intra- og inter-pasientvariabilitet er lav. Det skjer ingen akkumulering ved gjentatt subkutan administrasjon.

Anti-IIa-aktivitet i plasma etter subkutan administrering er ca. 10 ganger lavere enn anti-Xa-aktivitet. Gjennomsnittlig maksimal anti-IIa-aktivitetsnivå ses ca. 3-4 timer etter subkutan injeksjon og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml etter gjentatt administrasjon av henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to ganger daglig og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av enoksaparinnatriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og er nesten likt blodvolumet.

Biotransformasjon

Enoksaparinnatrium metaboliseres primært i leveren ved desulfatisering og/eller depolymerisering til enheter med enda lavere molekylvekt som har svært redusert biologisk virkning.

Eliminasjon

Enoksaparinnatrium er et lav-clearance legemiddel med gjennomsnittlig anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/time etter en 6-timers intravenøs infusjon av 150 IE/kg (1,5 mg/kg).

Eliminasjonen er tilsynelatende monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer etter én enkelt subkutan dose til ca. 7 timer etter gjentatt dosering.

Nyreutskillelse av aktive fragmenter utgjør ca. 10 % av administrert dose og total renal utskillelse av aktive og ikke-aktive fragmenter utgjør ca. 40 % av dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Basert på resultatene av en populasjons-farmakokinetisk analyse, er det ingen forskjell i den kinetiske profilen til enoksaparinnatrium hos eldre sammenlignet med yngre personer når nyrefunksjonen er normal. Siden nyrefunksjonen nedsettes med alderen kan eldre imidlertid ha redusert eliminering av enoksaparinnatrium (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

I et studie utført med pasienter med fremskredet cirrhose som ble behandlet med 4000 IE (40 mg) enoksaparinnatrium én gang daglig, ble reduksjon i maksimal anti-Xa-aktivitet knyttet til en forringelse av leverfunksjonen (vurdert ut fra Child-Pugh-kategorier). Reduksjonen ble hovedsakelig knyttet til en nedgang i ATIII-nivå sekundært til redusert syntese av ATIII hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Et lineært forhold mellom anti-Xa plasmaclearance og kreatininclearance er sett ved steady-state, noe som indikerer redusert utskillelse av enoksaparinnatrium hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Anti-Xa-eksponering ved steady-state representert som AUC er marginalt forhøyet ved lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er AUC ved steady-state signifikant forhøyet med gjennomsnittlig 65 % etter gjentatte subkutane doser på 4000 IE (40 mg) én gang daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hemodialyse

Farmakokinetikken til enoksaparinnatrium så lignende ut som i kontrollpopulasjonen etter én enkelt 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg) intravenøs dose. AUC var imidlertid to ganger høyere enn i kontrollpopulasjonen.

Vekt

Etter gjentatt subkutan dosering av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) én gang daglig er gjennomsnittlig AUC for anti-Xa-aktivitet marginalt høyere ved steady-state hos friske frivillige personer med fedme (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med personer uten fedme, men maksimal plasma anti-Xa-aktivitet er ikke forhøyet. Vektjustert clearance er lavere hos personer med fedme ved subkutan dosering.

Når ikke-vektjusterte doser ble administrert, ble det sett at anti-Xa-eksponering er 52 % høyere hos kvinner med lav vekt (<45 kg) og 27 % høyere hos menn med lav vekt (<57 kg) etter én enkelt dose på 4000 IE (40 mg) subkutant, sammenlignet med personer med normal vekt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble sett når enoksaparinnatrium og trombolytika ble gitt samtidig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Foruten antikoagulasjonseffekten til enoksaparinnatrium, var det ingen tegn til bivirkninger ved 15 mg/kg/dag subkutant i de 13 uker lange toksisitetsstudiene på både rotter og hunder og ved 10 mg/kg/dag subkutant og intravenøst i de 26 uker lange toksisitetsstudiene på rotter og aper.

Enoksaparinnatrium har ikke vist mutagen aktivitet basert på tester *in vitro*, inkludert Ames test, «forward mutation test» i lymfomceller fra mus, og ingen klastogen aktivitet basert på en *in vitro* human lymfocyt aberrasjonstest og *in vivo*-testen kromosomal aberrasjon i benmarg fra rotte.

Studier utført hos drektige rotter og kaniner ved doser opptil 30 mg/kg/dag enoksaparinnatrium subkutant påviste ikke teratogenisitet eller føtotoksisitet. Det ble påvist at enoksaparinnatrium ikke påvirker fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag subkutant.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Benzylalkohol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Subkutan injeksjon

Skal ikke blandes med andre legemidler.

Intravenøs (bolus) injeksjon (kun ved indikasjonen akutt STEMI)

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3. Holdbarhet

3 år

Etter første åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt påvist i 28 dager ved 25 ° C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, etter at det er åpnet, kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager under 25 ° C. Andre lagringstider og -betingelser for bruk er brukerens ansvar.

Etter fortynning med natriumklorid 9mg/ml (0,9 %) for injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning for injeksjon

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt demonstrert i 8 timer ved 25 ° C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i en klar, fargeløs, type I hetteglass forseglet med en gummipropp og grå aluminium-plasthette i en pappeske.

Pakningsstørrelser på 1 eller 5 hetteglass som inneholder 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Enoksaparinatrium kan trygt administreres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning i vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 4.2.)

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/09/2016
Dato for siste fornyelse: 26/08/2021

10. OPPDATERINGSDATO FOR TEKSTEN

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Folkerepublikken Kina

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (Pakninger med 1, 2, 6, 10, 20, 50 eller 90)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (0,2 ml) inneholder 2000 IE (20 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 ferdigfylte sprøyter

6 ferdigfylte sprøyter

10 ferdigfylte sprøyter

20 ferdigfylte sprøyter

50 ferdigfylte sprøyter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

20 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

90 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

10 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

2 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til subkutan og intravenøs bruk.

Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 2000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinatrium enoksaparinatr.
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (Pakninger med 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 eller 90)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (0,4 ml) inneholder 4000 IE (40 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

5 ferdigfylte sprøyter

6 ferdigfylte sprøyter

10 ferdigfylte sprøyter

20 ferdigfylte sprøyter

30 ferdigfylte sprøyter

50 ferdigfylte sprøyter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

20 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

90 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

2 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

6 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

10 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

2 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til subkutan og intravenøs bruk.

Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098

EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparininnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 4000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinnatrium **enoksaparinnatr.**
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (Pakninger med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eller 50)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (0,6 ml) inneholder 6000 IE (60 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

6 ferdigfylte sprøyter

10 ferdigfylte sprøyter

12 ferdigfylte sprøyter

20 ferdigfylte sprøyter

24 ferdigfylte sprøyter

30 ferdigfylte sprøyter

50 ferdigfylte sprøyter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

20 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

24 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

10 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

12 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

24 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

2 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til subkutan og intravenøs bruk.

Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102

EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparininnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 6000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinnatrium enoksaparinnatr.
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (Pakninger med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 eller 50)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (0,8 ml) inneholder 8000 IE (80 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

6 ferdigfylte sprøyter

10 ferdigfylte sprøyter

12 ferdigfylte sprøyter

20 ferdigfylte sprøyter

24 ferdigfylte sprøyter

30 ferdigfylte sprøyter

50 ferdigfylte sprøyter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

20 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

24 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

10 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

12 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

24 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

2 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til subkutan og intravenøs bruk.

Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105

EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparininnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 8000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinnatrium enoksaparinnatr.
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 eller 90)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inhixa 10000 IE (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (1 ml) inneholder 10000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

6 ferdigfylte sprøyter

10 ferdigfylte sprøyter

12 ferdigfylte sprøyter

20 ferdigfylte sprøyter

24 ferdigfylte sprøyter

30 ferdigfylte sprøyter

50 ferdigfylte sprøyter

90 ferdigfylte sprøyter

2 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

12 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

20 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

24 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

50 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

6 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

10 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

12 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

24 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse

2 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

10 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til subkutan og intravenøs bruk.

Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107

EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Inhixa 10000 IE (100 mg)/1 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 10000 IE (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparininnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 10000 IE (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinatrium enoksaparinatr.
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2, 10 eller 30)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (0,8 ml) inneholder 12000 IE (120 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter
30 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL FRA SÅDANNE LEGEMIDLER****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparininnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 12000 IE (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (Pakninger med 2, 10 eller 30)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte (1 ml) inneholder 15 000 IE (150 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter
30 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Den fortynnede oppløsningen skal brukes innen 8 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL AV SÅDANE LEGEMIDLER****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparininnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 15000 IE (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE FLERDOSEBEHOLDER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inhixa 30000 IE (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.
Hvert hetteglass (3 ml) inneholder 30 000 IE (300 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Benzylalkohol (se vedlegget for ytterligere informasjon).
Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Innholdet i flerdosehetteglasset skal brukes innen 28 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/071

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Inhixa 30000 IE (300 mg)/3 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FLERDOSEBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 30 000 IE (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE FLERDOSEBEHOLDER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inhixa 50000 IE (500 mg)/5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.
Hvert hetteglass (5 ml) inneholder 50 000 IE (500 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Benzylalkohol (se vedlegg for ytterligere informasjon).
Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Innholdet i flerdosehetteglasset skal brukes innen 28 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/072

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Inhixa 50 000 IE (500 mg)/5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FLERDOSEBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 50 000 IE (500 mg)/5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinnatrium
Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE FLERDOSEBEHOLDER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Inhixa 100000 IE (1000 mg)/10 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinatrium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.
Hvert hetteglass (10 ml) inneholder 100 000 IE (1000 mg) enoksaparinatrium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Benzylalkohol (se vedlegg for ytterligere informasjon).
Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til subkutan og intravenøs bruk.
Ekstrakorporal bruk (i dialyseenheten).

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Innholdet i flerdosehetteglasset skal brukes innen 28 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inhixa 100 000 IE (1000 mg)/10 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FLERDOSEBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Inhixa 100 000 IE (1000 mg)/10 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinnatrium

Til s.c., i.v. eller ekstrakorporal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Inhixa 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Inhixa 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Inhixa 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Inhixa 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Inhixa 10 000 IE (100 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inhixa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inhixa
3. Hvordan du bruker Inhixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inhixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inhixa er og hva det brukes mot

Inhixa inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Inhixa virker på to måter:

- 1) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 2) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Inhixa kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt.
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon.
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet i en periode.
 - Hvis du har hatt blodpropp i forbindelse med kreft for å forhindre at nye blodpropper skal oppstå..
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod).
 - Etter et hjerteinfarkt.
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Inhixa

Bruk ikke Inhixa:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.

- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) – denne reaksjonen heter heparinindusert trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inklusiv nylig hjerneblødning.
- Dersom du bruker Inhixa mot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller skal ha tatt prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Inhixa og andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner må ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning. Veiledningen før bruk er heller ikke den samme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Inhixa dersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til reduksjon i antall blodplater
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller få tatt en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Inhixa før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet pga. diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig er blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Inhixa» nedenfor).

Du vil kanskje måtte ta en **blodprøve** før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Inhixa hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Andre legemidler og Inhixa

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – et annet antikoagulant legemiddel, blodfortynnende.
- Acetylsalisylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»).
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning.
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer.
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer.
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanddrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Inhixa. Se også «Bruk ikke Inhixa». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du noensinne er blitt operert i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Inhixa påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Sporbarhet

Det er viktig å registrere batchnummeret til Inhixa. Hver gang du mottar en ny pakke med Inhixa, noterer du dato og batchnummer (finnes på emballasjen etter Lot) og oppbevarer denne informasjonen på et trygt sted.

Inhixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Inhixa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Inhixa vil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Inhixa når du kommer hjem, og må da injisere det selv (se instruksjoner nedenfor om hvordan dette skal gjøres).
- Inhixa gis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Inhixa kan også injiseres i en blodåre (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Inhixa kan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) i starten av dialysen.

Inhixa skal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Inhixa du skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan dosen du får av Inhixa være lavere.

1. Behandling av eksisterende blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IE (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

2. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ *Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom*

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil få 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Inhixa hver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis få 4000 IE (40 mg) Inhixa hver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

❖ *Etter hjerteinfarkt*

Inhixa kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Inhixa avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IE (30 mg) Inhixa vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også få Inhixa som en injeksjon under huden (subkutan). Den vanlige dosen er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IE (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Inhixa som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IE (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokking av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Inhixa før utblokkingen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

3. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Inhixa injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slange) i starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IE til 100 IE (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis

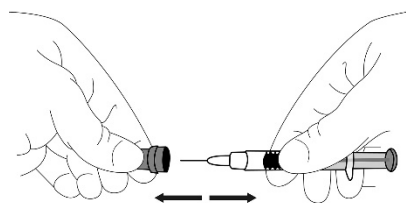
- ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

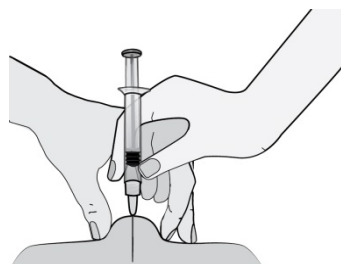


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for destruksjon. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

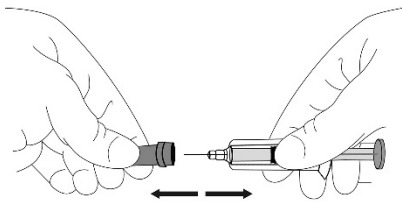
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

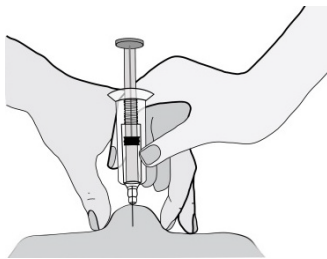


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

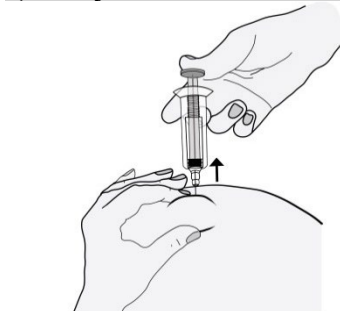
Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

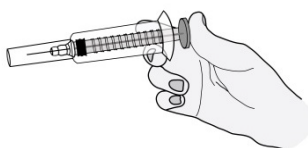
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 10) Enkelte sprøyter er utstyrt med en beskyttelsesanordning som stenger nålen etter en injeksjon. Hvis en slik anordning er gitt, trykk hardt på stempelet etter injeksjonen. Den beskyttende anordningen som er sylindereformet settes på nålen automatisk og dekker den helt.

"CLICK"



- 11) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for destruksjon. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe Passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en UltraSafe Passive nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

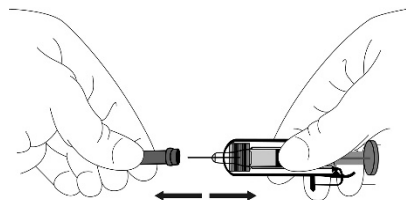
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

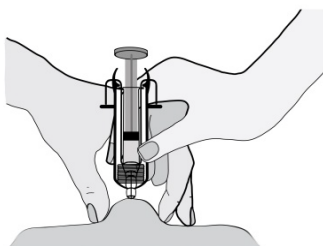


Ikke trykk på stampelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

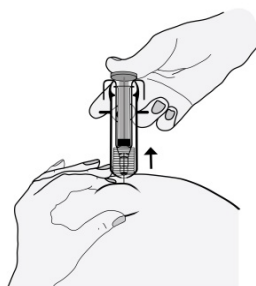
Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



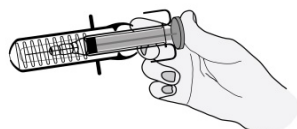
- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 10) Slipp stempelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



- 11) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for destruksjon. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med manuelt aktivert nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en manuelt aktivert nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg straks med lege eller sykepleier

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis

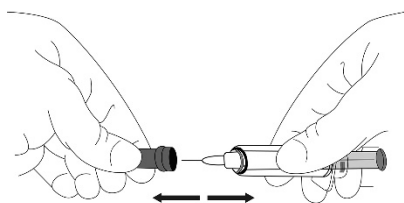
- ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Vær sikker på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din og kontrollér om den siste injeksjonen ga noen rødme, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og utover mot siden.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av mage, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

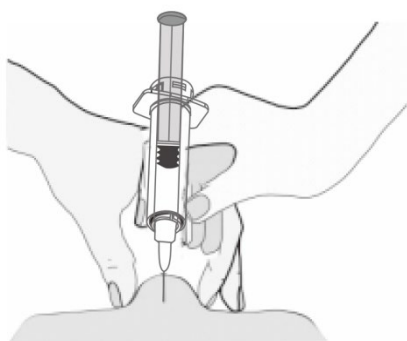


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel.. Når du har tatt av hetten, må nålen ikke røre noe. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytenes nål i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



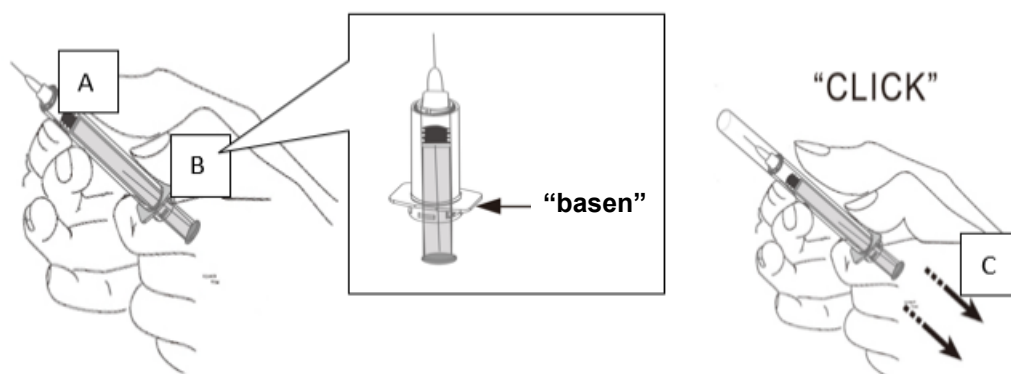
8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.**

9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, så unngår du blåmerker.

10) Hold sprøyterøret godt fast med den ene hånden (A). Hold basen, "vingene" på sprøyten (B) med den andre hånden, og trekk i basen til du hører en klikkelyd (C). Nå er den brukte nålen helt beskyttet.



11) Kast den brukte sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full kast bort det som legen din eller apoteket har instruert. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- Bytte fra Inhixa til blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Inhixa i henhold til INR-resultatet.
- Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Inhixa
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Inhixa i henhold til INR-resultatet.
- Bytte fra Inhixa til behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp (f.eks. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)
Slutt å ta Inhixa. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0- 2 timer før du ville tatt neste Inhixa injeksjon, og fortsett deretter som normalt.

- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Inhixa*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Inhixa før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Dersom du tar for mye av Inhixa

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har tegn på problemer. Dersom et barn ved et uhell injiserer eller svelger Inhixa, må de på akuttavdelingen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Inhixa

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandling med Inhixa

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Inhixa-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende antikoagulerende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Inhixa forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, du ser blek ut, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Inhixa og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Slutt å bruke enoxaparin og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- Et rødt, skjellete, utbredt utslett med nupper under huden og blemmer ledsaget av feber.
Symptomene oppstår vanligvis ved behandlingsstart (akutt generalisert eksantematøs pustulose).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på blodpropp i en blodåre. Dette viser seg ved :
 - krampaktig smerte, rødme, varme eller hevelse i et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose
 - andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungene (pulmonal emboli).
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem.

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning.
- Økte leverenzymmer.

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater.
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for Inhixa.
- Hudutslett (eksem, elveblest, urtikaria).
- Kløende rød hud.
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet.
- Redusert antall røde blodlegemer.
- Høyt antall blodplater i blodet.
- Hodepine.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen.
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen.
- Store, røde, uregelmessig formede merker i huden, med eller uten blemmer.
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon).
- Gul farge i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer.

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Forhøyet kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve.
- Forhøyet antall hvite blodceller kalt eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve.
- Hårtap.
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein bryr seg lettere enn vanlig) etter lang tids behandling.
- Følelse av at det prikker og sover og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen.
- Tap av kontroll over blære eller tarm (du kan ikke kontrollere vannlating eller avføring).
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inhixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Inhixa ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inhixa

- Virkestoff er enoksaparinatrium.
Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 0,2 ml inneholder 2 000 IE (20 mg) enoksaparinatrium.
Hver forhåndsfylte sprøyte på 0,4 ml inneholder 4 000 IE (40 mg) med enoksaparinatrium.
Hver forhåndsfylte sprøyte på 0,6 ml inneholder 6 000 IE (60 mg) med enoksaparinatrium.
Hver forhåndsfylte sprøyte på 0,8 ml inneholder 8 000 IE (80 mg) med enoksaparinatrium.
Hver forhåndsfylte sprøyte på 1 ml inneholder 10 000 IE (100 mg) med enoksaparinatrium.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Inhixa ser ut og innholdet i pakningen

Inhixa 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml er 0,2 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en blå stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en hvit stempelstang av polykarbonat. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med et UltraSafe Passive nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 1, 2, 6, 10, 20 og 50 ferdigfylt(e) sprøyte(r)
- 2, 6, 10, 20, 50 og 90 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10 og 20 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 6 ferdigfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Inhixa 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml er 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar fargeløs type I nøytral glassprøyte med fast nål og nåleskjold lukket med klorobutyl gummistopper og en gul polypropylenstempelstang. Sprøyten kan eventuelt utstyres med nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar fargeløs type I nøytral glassprøyte med fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en hvit polykarbonatstempelstang utstyrt med UltraSafe Passive nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 og 50 forhåndsfylte sprøyter
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 og 90 forhåndsfylte sprøyter med nålebeskytter
- 2, 6, 10, 20 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 6 forhåndsfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Inhixa 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml er 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar fargeløs type I nøytral glassprøyte med fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en oransje polykarbonatstempelstang. Sprøyten kan eventuelt utstyres med nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar fargeløs type I nøytral glassprøyte med skala og fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en hvit polykarbonatstempelstang utstyrt med UltraSafe Passive nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 forhåndsfylte sprøyter
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 forhåndsfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10, 12, 20, 24 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 10 forhåndsfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Inhixa 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml er 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar fargeløs type I nøytral glasssprøyte med fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en rød polykarbonatstempelstang. Sprøyten kan eventuelt utstyres med nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar fargeløs type I nøytral glasssprøyte med skala og fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en hvit polykarbonatstempelstang utstyrt med UltraSafe Passive nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 forhåndsfylte sprøyter
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 forhåndsfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10, 12, 20, 24 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 10 forhåndsfylte sprøyter med UltraSafe Passive med nålebeskytter

Inhixa 10 000 IE (100 mg)/1 ml er 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar fargeløs type I nøytral glasssprøyte med skala og fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en svart polykarbonatstempelstang. Sprøyten kan eventuelt utstyres med nålebeskytter eller manuell nålebeskyttelse; eller
- en klar fargeløs type I nøytral glasssprøyte med skala og fast nål og nålebeskytter lukket med klorobutyl gummistopper og en hvit polykarbonatstempelstang utstyrt med UltraSafe Passive nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 og 90 forhåndsfylte sprøyter
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 forhåndsfylte sprøyter med nålebeskytter
- 6, 10, 12, 20, 24 og 50 ferdigfylte sprøyter med manuell nålebeskyttelse
- 2 og 10 forhåndsfylte sprøyter med UltraSafe Passive nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

Tilvirker

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France

Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Inhixa 12 000 IE (120 mg)/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Inhixa 15 000 IE (150 mg)/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning
enoksaparinatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inhixa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inhixa
3. Hvordan du bruker Inhixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inhixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inhixa er og hva det brukes mot

Inhixa inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Inhixa virker på to måter:

- 1) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 2) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Inhixa kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt.
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon.
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet i en periode.
 - Hvis du har hatt blodpropp i forbindelse med kreft for å forhindre at nye blodpropper skal oppstå..
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod).
 - Etter et hjerteinfarkt.
- Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Inhixa

Bruk ikke Inhixa:

- Dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.
- Dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) - denne reaksjonen heter heparinindusert

- trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- Dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inklusiv nylig hjerneblødning.
 - Dersom du bruker Inhixa mot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller skal ha tatt prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Inhixa og andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner må ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning. Veiledningen før bruk er heller ikke den samme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Inhixa dersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til reduksjon i antall blodplater
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller få tatt en prøve fra ryggmargen (se «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Inhixa før prosedyren utføres
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet pga. diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig er blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Inhixa» nedenfor).

Du vil kanskje måtte ta en **blodprøve** før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Inhixa hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Andre legemidler og Inhixa

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – et annet antikoagulant legemiddel, blodfortynnende.
- Acetylsalisylsyre (også kalt Aspirin eller ASA), klopido-grel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»).
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning.
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer.
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer.
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanddrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Inhixa. Se også «Bruk ikke Inhixa». Du må også informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du noensinne er blitt operert i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Inhixa påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Sporbarhet

Det er viktig å registrere batchnummeret til Inhixa. Hver gang du mottar en ny pakke med Inhixa, noterer du dato og batchnummer (finnes på emballasjen etter Lot) og oppbevarer denne informasjonen på et trygt sted.

Inhixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Inhixa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Inhixa vil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Inhixa når du kommer hjem, og du må da injisere det selv (se instruksjoner nedenfor om hvordan dette skal gjøres).
- Inhixa gis vanligvis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Inhixa kan også injiseres i en blodåre (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Inhixa kan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) i starten av dialysen.

Inhixa skal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Inhixa du skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan dosen du får av Inhixa være lavere.

1. Behandling av eksisterende blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IE (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

2. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil få 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Inhixa hver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis få 4000 IE (40 mg) Inhixa hver dag.

- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

❖ *Etter hjerteinfarkt*

Inhixa kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Inhixa avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IE (30 mg) Inhixa vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også få Inhixa som en injeksjon under huden (subkutan). Den vanlige dosen er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IE (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Inhixa som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IE (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokking av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Inhixa før utblokkingen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

3. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Inhixa injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slange) i starten av dialysen. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IE til 100 IE (0,5 til 1 mg) pr. kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær

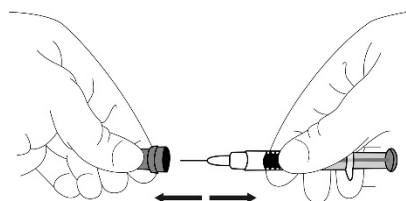
- navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nålehetten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

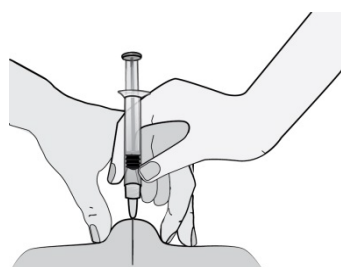


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6) Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.

- 7) Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8) Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du **holder fast i hudfolden under hele injeksjonen**.
- 9) Fjern nålen ved å trekke den rett ut.



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 10) Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for destruksjon. Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Slik bruker du Inhixa med en ferdigfylt sprøyte med UltraSafe passiv nålebeskyttelse

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader. Dersom du er i stand til å gi dette legemidlet til deg selv, vil legen din eller en sykepleier vise deg hvordan du skal gjøre det. Ikke prøv å sette injeksjonen på egen hånd hvis du ikke har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart.

Å utføre injeksjonen riktig under huden (kalt «subkutan injeksjon») vil bidra til å redusere smerte og blåmerker på injeksjonsstedet.

Før du bruker Inhixa

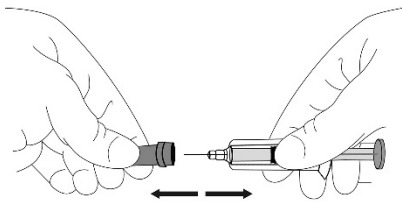
- Kontroller utløpsdatoen for legemidlet. Skal ikke brukes hvis det er utgått på dato.
- Kontroller at sprøyten ikke er skadet og at legemidlet inne i sprøyten er en klar oppløsning. Hvis ikke, bruk en annen sprøyte.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager tegn på endringer av oppløsningen.
- Pass på at du vet hvor mye du skal injisere.
- Se på magen din for å kontrollere om den siste injeksjonen ga noen rødhet, endringer i fargen på huden, hevelse, utsiving av væske eller om injeksjonsstedet fremdeles gjør vondt. Hvis det er tilfelle, rådfør deg med lege eller sykepleier.
- Bestem deg for hvor du vil injisere legemidlet. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side av magen. Dette legemidlet skal injiseres rett under huden på magen, men ikke for nær navlen eller annet arrvev (minst 5 cm unna disse).
- Den ferdigfylte sprøyten er kun ment til engangsbruk.

Instruksjoner om hvordan du bruker Inhixa

- 1) Vask hender og området rundt injeksjonsstedet med såpe og vann. Tørk etterpå.
- 2) Sitt eller ligg i en behagelig stilling slik at du kan slappe av. Pass på at du ser stedet hvor du skal injisere. I en lenestol, liggestol eller en seng med mange puter er ideelt.
- 3) Velg et område på venstre eller høyre side av magen. Dette skal være minst 5 cm unna navlen og sidelengs utover.

Husk: Ikke injiser innenfor 5 cm fra navlen eller rundt eksisterende arrvev eller blåmerker. Sett alltid sprøyten vekselvis på høyre og venstre side, avhengig av hvor du injiserte sist.

- 4) Fjern plastblisterpakningen som inneholder den ferdigfylte sprøyten fra esken. Åpne blisterpakningen og fjern den ferdigfylte sprøyten.
- 5) Trekk nåleheten forsiktig av sprøyten. Kast hetten. Sprøyten er ferdigfylt og klar til bruk.

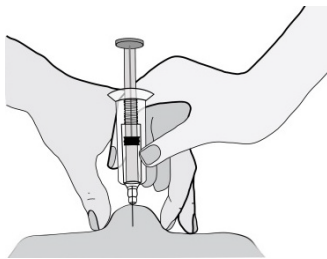


Ikke trykk på stempelet for å fjerne luftboblen før injeksjon. Luftboblen trenger ikke å fjernes og kan føre til tap av legemiddel. Når du har tatt av hetten, må ikke nålen berøre noen som helst. Dette for å sikre at nålen holder seg ren (steril).

- 6)** Hold sprøyten i hånden du skriver med (som en blyant), og med den andre hånden klyper du forsiktig i det rengjorte området på magen din og lager en hudfold med pekefingeren og tommelen.

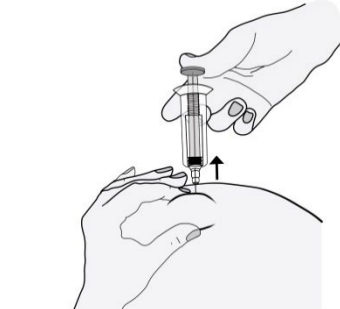
Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.

- 7)** Hold sprøyten slik at nålen peker rett ned (loddrett i 90° vinkel). Før sprøytespissen i hele dens lengde rett inn i hudfolden.



- 8)** Trykk stempelet inn med tommelen. Dette vil injisere legemidlet inn i fettvevet på magen. Pass på at du holder fast i hudfolden under hele injeksjonen.

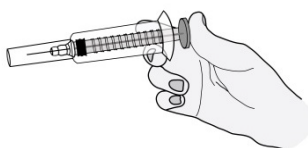
- 9)** Fjern nålen ved å trekke den rett ut. Ikke slipp trykket på stemplet!



Ikke gni på injeksjonsstedet etter at du har satt injeksjonen, da unngår du blåmerker.

- 10)** Trykk hardt på stempelet. Den beskyttende anordningen som er sylinderformet settes på nålen automatisk og dekker den helt.

"CLICK"



- 11)** Kast den brukte sprøyten med beskyttelseshetten i beholderen for skarpe gjenstander. Lukk lokket på beholderen godt og plasser beholderen utilgjengelig for barn.

Når beholderen er full skal du gi den til legen din eller hjemmesykepleieren for destruksjon.

Ikke kast den sammen med husholdningsavfallet.

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

- *Bytte fra Inhixa til blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))*
Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal stoppe å ta Inhixa i henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Inhixa*
Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil fortelle deg når du skal begynne å ta Inhixa i henhold til INR-resultatet.
- *Bytte fra Inhixa til behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp (f.eks. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*
Slutt å ta Inhixa. Begynn å ta det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp 0- 2 timer før du ville tatt neste Inhixa injeksjon, og fortsett deretter som normalt.
- *Bytte fra behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Inhixa*
Slutt å ta det orale legemiddelet mot blodpropp. Begynn ikke behandlingen med Inhixa før det har gått 12 timer siden siste dose direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp.

Dersom du tar for mye av Inhixa

Du må fortelle det til legen din straks dersom du tror du har tatt for mye eller for lite, selv om du ikke har tegn på problemer. Dersom et barn ved et uhell injiserer eller svelger Inhixa, må de på akuttavdelingen på sykehuset med en gang.

Dersom du har glemt å ta Inhixa

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du kommer på det. Du må ikke ta en dobbelt dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. En dagbok kan hjelpe deg til å huske å ta dosen.

Dersom du avbryter behandling med Inhixa

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Inhixa-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende antikoagulerende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Inhixa forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, du ser blek ut, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) må du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Inhixa og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, opphovning av lepper, munn, svelg eller øyne).

Slutt å bruke enoxaparin og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- Et rødt, skjellete, utbredt utslett med nupper under huden og blemmer ledsaget av feber. Symptomene oppstår vanligvis ved behandlingsstart (akutt generalisert eksantematøs pustulose).

Du må informere legen straks,

- Hvis du har tegn på blodpropp i en blodåre. Dette viser seg ved:
 - krampaktig smerte, rødme, varme eller hevelse av et ben – dette er symptomer på dyp venetrombose
 - andpustenhet, brystmerter, besvimelse eller opphosting av blod – dette er tegn på blodpropp i lungene (pulmonal emboli).
- Dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem.

Legen kan bestemme at du skal ta en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning.
- Økte leverenzymmer.

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater.
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for Inhixa.
- Hudutslett (eksem, elveblest, urtikaria).
- Kløende rød hud.
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet.
- Redusert antall røde blodlegemer.
- Høyt antall blodplater i blodet.
- Hodepine.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen.
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen.
- Store, røde, uregelmessig formede merker i huden, med eller uten blemmer.
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon).
- Gul farge i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer.

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan inkludere: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Forhøyet kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve.
- Forhøyet antall hvite blodceller kalt eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve.
- Hårtap.
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein brytes lettere enn vanlig) etter lang tids behandling.
- Følelse av at der prikker og sover og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen.
- Tap av kontroll over blære eller tarm (du kan ikke kontrollere vannlating eller avføring).
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inhixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
Etter fortykning bør oppløsningen brukes i løpet av 8 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Inhixa ferdigfylte sprøyter er **kun** til engangsbruk. Kast alt ubrukt legemiddel.
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inhixa

- Virkestoff er enoksaparinatrium.
Hver ml inneholder 15 000 IE (150 mg) enoksaparinatrium.
Hver ferdigfylte sprøyte med 0,8 ml inneholder 12 000 IE (120 mg) enoksaparinatrium.
Hver forhåndsfylte sprøyte med 1 ml inneholder 15 000 IE (150 mg) med enoksaparinatrium.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Inhixa ser ut og innholdet i pakningen

Inhixa 12 000 IE (120 mg)/0,8 ml er 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en lilla stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 2, 10 og 30 ferdigfylte sprøyter
- 10 og 30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Inhixa 15 000 IE (150 mg)/1 ml er 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i:

- en klar, fargeløs, type I sprøytesylinder i nøytralt glass med fastsatt nål med nålebeskytter, lukket med en propp av klorobutylgummi og en mørk blå stempelstang av polypropylen. Sprøyten kan i tillegg være utstyrt med nålebeskytter.

Leveres i pakninger med:

- 2, 10 og 30 ferdigfylte sprøyter
- 10 og 30 ferdigfylte sprøyter med nålebeskytter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

Tilvirker

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Poleń

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France

Viatrix Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Inhixa 30 000 IE (300 mg)/3 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
Inhixa 50 000 IE (500 mg)/5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
Inhixa 100 000 IE (1000 mg)/10 ml injeksjonsvæske, oppløsning i flerdosebeholder
enoksaparinatrium

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inhixa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inhixa
3. Hvordan du bruker Inhixa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inhixa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inhixa er og hva det brukes mot

Inhixa inneholder virkestoffet enoksaparinatrium som er et lavmolekylærvekts heparin (LMWH).

Inhixa virker på to måter:

- 1) Forhindrer allerede eksisterende blodpropper i å bli enda større. Dette hjelper kroppen din med å bryte de ned og forhindrer dem fra å skade deg.
- 2) Forhindrer at nye blodpropper dannes.

Inhixa kan bli brukt til å:

- Behandle blodpropper som er i blodet ditt.
- Forhindrer at nye blodpropper dannes i blodet ditt i følgende situasjoner:
 - Før og etter en operasjon.
 - Hvis du har en akutt sykdom og redusert bevegelighet i en periode.
 - Hvis du har hatt blodpropp i forbindelse med kreft for å forhindre at nye blodpropper skal oppstå..
 - Ved ustabil angina (en sykdom der hjertet ikke får nok blod).
 - Etter et hjerteinfarkt.

Forhindrer blodpropper fra å dannes i slangene i dialysemaskinen (brukes ved alvorlige nyreproblemer).

2. Hva du må vite før du bruker Inhixa

Bruk ikke Inhixa:

- dersom du er allergisk overfor enoksaparinatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon inkluderer: utslett, problemer med å svelge eller puste, opphovning av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- dersom du er allergisk overfor heparin eller andre lavmolekylære hepariner som nadroparin, tinzaparin eller dalteparin.
- dersom du har hatt en alvorlig reaksjon på heparin som førte til en alvorlig reduksjon i antall blodplater (de cellene i blodet som koagulerer) - denne reaksjonen heter heparinindusert

- trombocytopeni – i løpet av de siste 100 dagene, eller dersom du har antistoffer mot enoksaparinatrium i blodet.
- dersom du har en alvorlig blødning eller har en sykdom som øker blødningsrisikoen (som magesår, nylig operasjon i hjernen eller øynene), inklusiv nylig hjerneblødning.
 - dersom du bruker Inhixa mot blodpropper i kroppen og du skal ha spinal- eller epiduralbedøvelse eller skal ha tatt prøve fra ryggmargen i løpet av de neste 24 timene.
 - dersom pasienten er en prematur eller nyfødt baby opp til 1 måned på grunn av risikoen for alvorlig toksisitet, inkludert unormal respirasjon ("gaspingsyndrom").

Advarsler og forsiktighetsregler

Inhixa og andre legemidler innenfor gruppen lavmolekylvekts hepariner må ikke brukes om hverandre. Dette er fordi de ikke er nøyaktig like og har ikke samme virkning. Veiledningen før bruk er heller ikke den samme.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Inhixa dersom:

- du noen sinne har hatt en reaksjon på heparin som førte til reduksjon i antall blodplater
- du skal ha epidural eller spinal bedøvelse eller få tatt en prøve fra ryggmargen (se avsnittet «Operasjoner og bedøvelse»), det skal være et opphold i behandlingen med Inhixa før prosedyren utføres.
- du har kunstige hjerteklaffer
- du har en infeksjon i hjertet (endokarditt)
- du har hatt magesår
- du nylig har hatt slag
- du har høyt blodtrykk
- du har diabetes eller problemer med blodårene i øyet pga. diabetes (diabetesretinopati)
- du nylig er blitt operert i øynene eller hjernen
- du er eldre (over 65 år) og spesielt hvis du er over 75 år
- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer
- du er undervektig eller overvektig
- du har høye verdier av kalium i blodet (sjekkes med en blodprøve)
- du bruker andre legemidler som påvirker blodet (se avsnittet «Andre legemidler og Inhixa» nedenfor).

Du vil kanskje måtte ta en **blodprøve** før du begynner å bruke dette legemidlet og underveis i behandlingen. Dette er for å kontrollere nivået av blodplater og kalium i blodet ditt.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Inhixa hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Andre legemidler og Inhixa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Warfarin – et annet antikoagulant legemiddel, blodfortynnende.
- Acetylsalisylsyre (ASA), klopidoogrel eller andre legemidler brukt for å forhindre blodpropper fra å dannes (se også avsnitt 3 «Bytte av antikoagulant»).
- Dekstran injeksjon – brukes som bloderstatning.
- Ibuprofen, diklofenak, ketorolak eller andre legemidler i gruppen ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler som brukes mot smerter og hevelser ved gikt og andre sykdommer.
- Prednisolon, deksametason eller andre legemidler mot astma, leddgikt og andre sykdommer.
- Legemidler som øker nivået av kalium i blodet ditt, som kaliumsalter, vanddrivende, enkelte hjertemedisiner.

Operasjoner og bedøvelse

Dersom du skal ta en prøve fra ryggmargen eller ha en operasjon der epidural eller spinal bedøvelse vil bli brukt må du fortelle legen at du bruker Inhixa. Se avsnittet «Bruk ikke Inhixa». Du må også

informere legen dersom du har ryggmargsproblemer eller dersom du noensinne er blitt operert i ryggmargen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid og har kunstige hjerteklaffer kan du ha økt risiko for å få blodpropp. Legen bør diskutere dette med deg.

Rådfør deg med legen før du bruker dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Inhixa påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Sporbarhet

Det er viktig å registrere batchnummeret til Inhixa. Hver gang du mottar en ny pakke med Inhixa, noterer du dato og batchnummer (finnes på emballasjen etter Lot) og oppbevarer denne informasjonen på et trygt sted.

Inhixa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som 'natriumfritt'.

Inhixa inneholder benzylalkohol

Inhixa inneholder benzylalkohol (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Benzylalkohol kan fremkalle allergiske reaksjoner.

Benzylalkohol har vært forbundet med risikoen for alvorlige bivirkninger, inkludert pusteproblemer (kalt "gasping syndrome") hos små barn.

Ikke gi legemidlet til din nyfødte baby (opptil 4 uker gammel), med mindre det er anbefalt av legen din. Ikke bruk i mer enn én uke på små barn (under 3 år), med mindre det er anbefalt av legen din eller apoteket ditt.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har en lever- eller nyresykdom, eller hvis du er gravid eller ammer. Dette skyldes at store mengder benzylalkohol kan akkumuleres i kroppen din og kan forårsake bivirkninger (kalt "metabolisk acidose").

3. Hvordan du bruker Inhixa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan dette legemidlet blir gitt

- Inhixa vil vanligvis blitt gitt av en lege eller sykepleier. Dette er fordi det skal injiseres.
- Du kan bli nødt til å fortsette å bruke Inhixa når du kommer hjem, og må da injisere det selv.
- Inhixa gis vanligvis som en injeksjon nedenfor huden (subkutant).
- Inhixa kan også injiseres i en blodåre (intravenøst) etter enkelte typer hjerteinfarkt eller operasjoner.
- Inhixa kan injiseres i dialyseslangen som kommer ut av kroppen (arteriell slange) i starten av dialysen.

Inhixa skal ikke injiseres i muskler.

Hvor mye du vil bli gitt

- Legen bestemmer hvor mye Inhixa du skal behandles med. Dosen er avhengig av grunnen til behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer kan dosen du får av Inhixa være lavere.

1. Behandling av eksisterende blodpropper

- Den vanlige doseringen er 150 IE (1,5 mg) pr. kilo kroppsvekt én gang daglig, eller 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt to ganger daglig.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen.

2. Hindre dannelse av blodpropper i blodet i følgende situasjoner:

❖ *Operasjon eller perioder med redusert bevegelighet pga. sykdom*

- Dosen er avhengig av hvor stor risiko det er for at du utvikler en blodpropp. Du vil få 2000 IE (20 mg) eller 4000 IE (40 mg) Inhixa hver dag.
- Dersom du skal opereres vil den første injeksjonen vanligvis bli satt 2 timer eller 12 timer før operasjonen.
- Dersom du har redusert bevegelighet pga. sykdom vil du vanligvis få 4000 IE (40 mg) Inhixa hver dag.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

❖ *Etter hjerteinfarkt*

Inhixa kan brukes ved to forskjellige typer hjerteinfarkt som heter STEMI (hjerteinfarkt med ST-segmentøkning) eller non-STEMI (NSTEMI). Dosen av Inhixa avhenger av din alder og hvilken type hjerteinfarkt du har hatt.

NSTEMI-hjerteinfarkt:

- Vanlig dosering er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er under 75 år:

- En startdose på 3000 IE (30 mg) Inhixa vil bli gitt som en injeksjon i en blodåre.
- Samtidig vil du også få Inhixa som en injeksjon under huden (subkutant). Den vanlige dosen er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Legen vil vanligvis be deg om å ta acetylsalisylsyre (ASA) i tillegg.
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

STEMI-hjerteinfarkt hvis du er over 75 år:

- Vanlig dosering er 75 IE (0,75 mg) pr. kilo kroppsvekt hver 12. time.
- Maksimal mengde Inhixa som blir gitt i de to første injeksjonene er 7500 IE (75 mg).
- Legen bestemmer hvor lenge du skal fortsette behandlingen med Inhixa.

For pasienter som skal ha en operasjon som heter perkutan koronar intervensjon (PCI) – utblokking av blodårer:

Legen kan bestemme at du skal ha en ekstra dose Inhixa før utblokkingen avhengig av tidspunktet for siste dose. Denne dosen vil bli injisert i en blodåre.

3. Hindre dannelse av blodpropper i slangene i dialysemaskinen

- Vanlig dosering er 100 IE (1 mg) pr. kilo kroppsvekt.
- Inhixa injiseres i slangen som går ut av kroppen (arteriell slange) i starten av dialyse. Denne mengden holder vanligvis til 4 timers dialyse. Legen kan imidlertid gi deg ytterligere 50 IE til 100 IE (0,5 til 1 mg) pr kilo kroppsvekt hvis det er nødvendig

Bytte av antikoagulasjonsbehandling.

Bytte fra Inhixa til blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin))

Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil deretter fortelle deg når du skal stoppe å ta Inhixa i henhold til INR-resultatet.

Bytte fra blodfortynnende legemidler som heter vitamin-K-antagonister (f.eks. Marevan (warfarin)) til Inhixa

Slutt å ta vitamin-K-antagonisten. Legen vil be deg om å ta blodprøver som heter INR og vil deretter fortelle deg når du skal begynne å ta Inhixa i henhold til INR-resultatet.

Bytte fra Inhixa til behandling med direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp (f.eks. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)

Slutt å bruk Inhixa. Begynn å ta det direktevirkende orale legemidlet mot blodpropp 0 -2 timer før tidspunktet du skulle ha tatt den neste Inhixa injeksjonen, og fortsett deretter som normalt.

Bytte fra et direktevirkende oralt legemiddel mot blodpropp til Inhixa

Slutt å ta det direktevirkende orale legemidlet mot blodpropp. Ikke begynn behandlingen med Inhixa før det er gått 12 timer etter en siste dosen med det direktevirkende orale legemiddelet mot blodpropp.

Dersom du tar for mye av Inhixa

Hvis du tror at du har brukt for mye eller for lite Inhixa, må du straks fortelle det til legen din, sykepleieren eller apoteket selv om du ikke har noen synlige tegn på problemer. Hvis et barn ved et uhell injiserer eller svelger Inhixa må de straks bringes til et sykehus for øyeblikkelig hjelp

Dersom du glemmer å ta Inhixa

Hvis du glemmer å gi deg selv en dose må du ta den så snart du husker det. Ikke gi deg en dobbel dose på samme dag for å kompensere for en glemt dose. Før dagbok for at du ikke går glipp av en dose.

Dersom du avbryter behandling med Inhixa

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet. Det er viktig at du fortsetter å ta Inhixa-injeksjonene til legen bestemmer at du skal slutte. Hvis du slutter kan du få blodpropp, noe som kan være veldig farlig

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende antikoagulerende legemidler (legemidler som brukes mot blodpropper) kan Inhixa forårsake blødninger som kan være livstruende. I enkelte tilfeller kan blødningene være vanskelig å oppdage.

Dersom du opplever blødninger som ikke stopper av seg selv eller dersom du har tegn på alvorlig blødning (uvanlig svakhet, trøtthet, at du er blek, svimmelhet, hodepine eller uforklarlige hevelser) skal du ta kontakt med lege straks.

Legen kan bestemme at du skal holdes under nærmere observasjon, eller endre legemiddel.

Slutt å bruke Inhixa og ta kontakt med lege eller sykepleier straks dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som pusteproblemer, hevelse av lepper, munn, svelg eller øyne).

Slutt å bruke enoxaparin og søk legehjelp umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer:

- Et rødt, skjellete, utbredt utslett med nupper under huden og blemmer ledsaget av feber.
Symptomene oppstår vanligvis ved behandlingsstart (akutt generalisert eksantematøs pustulose).

Du må straks kontakte legen din

- dersom du har tegn på blodpropp i en blodåre. Dette viser seg ved:
 - krampaktig smerte, rødme, varme eller hevelse i et av benene – dette er symptomer på dyp venetrombose
 - dersom du er forpustet, har brystmerter, besvimer eller hoster blod opp – dette er tegn på blodpropp i lungene (pulmonal emboli).
- dersom du har et smertefullt utslett eller mørkerøde prikker under huden som ikke forsvinner når du trykker på dem.

Legen kan bestemme at du skal ha tatt en blodprøve for å kontrollere blodplateantallet ditt.

Liste over mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Blødning.
- Økte leverenzymmer.

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Du får lettere blåmerker enn normalt. Dette kan skyldes et problem med antall blodplater.
- Rosa flekker på huden. Disse oppstår oftest rundt injeksjonsstedet for Inhixa.
- Hudutslett (eksem, elveblest, urtikaria).
- Kløende rød hud.
- Blåmerker eller smerter på injeksjonsstedet.
- Redusert antall røde blodlegemer.
- Høyt antall blodplater i blodet.
- Hodepine.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Plutselig innsettende, kraftig hodepine. Dette kan være tegn på blødning i hjernen.
- En følelse av ømhet og oppblåsthet i magen. Du kan ha en blødning i magen.
- Store, røde, uregelmessig formede merker i huden, med eller uten blemmer.
- Irritasjon i huden (lokal irritasjon).
- Gul farge i huden eller øynene og mørk urin. Dette kan tyde på leverproblemer.

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

- Alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene kan være: utslett, problemer med å svelge eller puste, hevelse av lepper, ansikt, svelg eller tunge.
- Forhøyet mengde kalium i blodet. Sannsynligheten for dette er høyere hos personer med nyreproblemer eller sukkersyke (diabetes). Legen kan kontrollere dette med en blodprøve.
- Forhøyet antall hvite blodceller kalt eosinofile blodlegemer i blodet. Legen kan kontrollere dette med en blodprøve.
- Hårtap.
- Beinskjørhet (osteoporose, en sykdom der bein brytes lettere enn vanlig) etter lang tids behandling.
- Følelse av at det prikker eller sover og muskelsvakhet (særlig i nedre del av kroppen) etter benmargsprøve eller bedøvelse i ryggmargen.
- Tap av kontroll over blære eller tarm (du kan ikke styre vannlating og avføring).
- Hard klump eller kul på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever noen av disse bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å opplyse om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inhixa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

Etter første åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er blitt påvist i 28 dager ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, etter at det er åpnet, kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager under 25 °C. Andre lagringstider og -betingelser ved bruk er brukerens ansvar.

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) til injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til injeksjon

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er blitt demonstrert i 8 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre forynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukstidene og betingelsene for bruk brukerens ansvar

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på endringer av oppløsningen.

Kast alt ubrukt legemiddel.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke bruker lenger. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inhixa

- Virkestoff er enoksaparinnatrium.
Hver ml inneholder 10 000 IE (100 mg) enoksaparinnatrium
Ett hetteglass (3,0 ml) inneholder 30 000 IE (300 mg) enoksaparinnatrium.
Ett hetteglass (5,0 ml) inneholder 50 000 IE (500 mg) enoksaparinnatrium.
Ett hetteglass (10,0 ml) inneholder 100 000 IE (1000 mg) enoksaparinnatrium.
- Andre innholdsstoffer er benzylalkohol (se avsnitt 2) og vann til injeksjoner.

Hvordan Inhixa ser ut og innholdet i pakningen

3 ml oppløsning for injeksjon i flerdosehetteglass i:
et klart, frageløst, type I hetteglass forseglet med en gummipropp og hvit aluminiums-plasthette i en pappeske.

Leveres i pakninger med: 1 hetteglass

5 ml oppløsning for injeksjon i flerdosehetteglass i:
et klart, fargeløst, type I hetteglass forseglet med en gummipropp og grå aluminiums-plasthette i en pappeske.

Leveres i pakninger med: 5 hetteglass.

10 ml oppløsning for injeksjon i flerdosehetteglass i:
et klart, fargeløst, type I hetteglass forseglet med en gummipropp og hvit aluminiums-plasthette i en pappeske.

Leveres i pakninger med: 1 eller 5 hetteglass.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Nederland

Tilvirker

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Luxembourg/Luxemburg

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Magyarország

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Danmark

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Malta

Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Deutschland

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Nederland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Ελλάδα

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Österreich

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

España

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

Polska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

France

Viatrix Santé
+33 4 37 25 75 00

Portugal

Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia

Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος

MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige

Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.