

1. april 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Enoxaparin "Becat", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0. D.SP.NR.
29444

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Enoxaparin "Becat"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.000 IE (20 mg)/0,2 ml

En fyldt injektionssprøjte indeholder 2.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 20 mg) i 0,2 ml vand til injektionsvæsker.

4.000 IE (40 mg)/0,4 ml

En fyldt injektionssprøjte indeholder 4.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 40 mg) i 0,4 ml vand til injektionsvæsker.

6.000 IE (60 mg)/0,6 ml

En fyldt injektionssprøjte indeholder 6.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 60 mg) i 0,6 ml vand til injektionsvæsker.

8.000 IE (80 mg)/0,8 ml

En fyldt injektionssprøjte indeholder 8.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 80 mg) i 0,8 ml vand til injektionsvæsker.

10.000 IE (100 mg)/1,0 ml

En fyldt injektionssprøjte indeholder 10.000 IE enoxaparin natrium anti-Xa-aktivitet (svarende til 100 mg) i 1,0 ml vand til injektionsvæsker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Enoxaparin natrium (enoxaparin) er et biologisk stof, der er fremstillet ved alkalisk depolymerisering af heparinbenzylester udvundet fra tarmmucosa fra svin.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (Injektionsvæske).
Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Enoxaparin "Becat" er indiceret til voksne til:

- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko, især hos patienter, der får foretaget ortopædisk eller generel kirurgi, herunder onkologisk kirurgi.
- Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (f.eks. akut hjertesvigt, respirationssvigt, svære infektioner eller reumatisk sygdom) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboemboli.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med undtagelse af PE, hvor trombolytisk behandling eller operation sandsynligvis er nødvendigt.
- Forlænget behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) og forebyggelse af tilbagevenden hos patienter med aktiv cancer.
- Forebyggelse af trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.
- Akut koronarsyndrom:
 - Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyre.
 - Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI) inklusive patienter, som skal i medicinsk behandling eller efterfølgende gennemgå perkutan koronar intervention (PCI).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos kirurgiske patienter med moderat og høj risiko

Den enkelte patients risiko for tromboemboli kan estimeres ved hjælp af en valideret risikostratifikationsmodel.

- Hos patienter med moderat risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som subkutan (s.c.) injektion. Præoperativ initiering med 2.000 IE (20 mg) enoxaparin natrium (2 timer før det kirurgiske indgreb) har vist sig effektiv og sikker ved kirurgi med moderat risiko.
Hos patienter med moderat risiko bør enoxaparin natrium gives i mindst 7-10 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Profylakse bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har signifikant reduceret mobilitet.
- Hos patienter med høj risiko for tromboemboli er den anbefalede dosis 4.000 IE (40 mg) enoxaparin natrium en gang dagligt som s.c.-injektion, som så vidt muligt bør startes 12 timer før det kirurgiske indgreb. Hvis der er behov for at påbegynde profylaktisk behandling med enoxaparin natrium mere end 12 timer før det kirurgiske indgreb (f.eks. en højrisiko-patient, der venter på udskudt ortopædkirurgi), bør den sidste injektion administreres senest 12 timer før det kirurgiske indgreb og genoptages 12 timer efter det kirurgiske indgreb.
 - Hos patienter, der får foretaget et større ortopædkirurgisk indgreb, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 5 uger.
 - Hos patienter med høj risiko for venøs tromboemboli (VTE), som får foretaget cancerkirurgi i abdomen eller bækken, anbefales forlænget tromboseprofylakse på op til 4 uger.

Profylakse mod venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Den anbefalede dosis enoxaparin natrium er 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt som s.c.-injektion.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres i mindst 6-14 dage uanset rekonvalescens-status (f.eks. mobilitet). Der er ikke påvist behandlingsfordel ved behandling ud over 14 dage.

Behandling af DVT og PE

Enoxaparin natrium kan administreres subkutant enten som 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt.

Lægen bør vælge behandling ud fra en individuel vurdering, herunder evaluering af risikoen for tromboemboli og blødning. Dosisregimet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt anvendes hos ukomplicerede patienter med lav risiko for tilbagevendende VTE. Dosisregimet på 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt skal anvendes hos alle andre patienter som f.eks. svært overvægtige patienter, patienter med symptomatisk PE, cancer, tilbagevendende VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Behandling med enoxaparin natrium ordineres gennemsnitligt i 10 dage. Behandling med oral antikoagulant bør initieres, når det er hensigtsmæssigt (se "Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia" i slutningen af pkt. 4.2).

Ved forlænget behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) og forebyggelse af tilbagevenden hos patienter med aktiv cancer bør læger nøje vurdere patientens individuelle tromboemboliske og blødningsrisici.

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) administreret to gange dagligt ved SC-injektioner i 5 til 10 dage efterfulgt af en 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang daglig SC-injektion i op til 6 måneder. Fordelen ved kontinuerlig antikoagulerende behandling bør revurderes efter 6 måneders behandling.

Forebyggelse af trombose under hæmodialyse

Den anbefalede dosis er 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium.

Hos patienter med høj risiko for blødning bør dosis reduceres til 50 IE/kg (0,5 mg/kg) ved karadgang med dobbeltlumenkateter og 75 IE/kg (0,75 mg/kg) ved adgang med enkeltlumenkateter.

Under hæmodialyse skal enoxaparin natrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange ved dialysens begyndelse. Effekten af denne dosis er som regel tilstrækkelig for en 4-timers dialyse. Hvis der opdages fibrinringe, f.eks. ved en længere session end normalt, kan en yderligere dosis på 50 IE til 100 IE/kg (0,5 til 1 mg/kg) administreres.

Der foreligger ingen data for dialysepatienter, der samtidig anvender enoxaparin natrium til profylakse eller behandling.

Akut koronarsyndrom: behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI

- Til behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI er den anbefalede dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium som s.c.-injektion hver 12. time i kombination med trombocythæmmende behandling. Behandlingen bør gives i mindst 2 dage og fortsætte, indtil patienten er stabiliseret klinisk. Den sædvanlige behandlingsvarighed er 2-8 dage. Medmindre det er kontraindiceret, anbefales acetylsalicylsyre til alle patienter med en initial oral startdosis på 150-300 mg (hos acetylsalicylsyre-naive patienter) og en langvarig vedligeholdelsesdosis på 75-325 mg/dag uanset behandlingsstrategi.
- Til behandling af akut STEMI er den anbefalede dosis enoxaparin natrium en enkelt intravenøs (i.v.) bolusdosis på 3.000 IE (30 mg) plus en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dosis efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time (maks. 10.000 IE (100 mg) ved hver af de første to subkutane doser). Passende trombocythæmmende behandling som f.eks. oral acetylsalicylsyre (75 mg til 325 mg en gang dagligt) bør administreres samtidigt, medmindre der er kontraindikationer. Den anbefalede behandlingsvarighed er 8 dage, eller indtil patienten udskrives fra hospitalet afhængigt af, hvad der forekommer først. Ved administration i kombination med et trombolitikum

(fibrinspecifikt eller ikke-fibrinspecifikt) skal enoxaparinnatrium gives mellem 15 minutter før og 30 minutter efter opstart af fibrinolytisk behandling.

- Dosering til patienter ≥ 75 år, se afsnittet "Ældre".
- Patienter, der har undergået PCI: Hvis den sidste subkutane dosis enoxaparinnatrium blev givet mindre end 8 timer før ballonudvidelsen, er en yderligere dosis ikke nødvendig. Hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen, skal der administreres en intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Pædiatrisk population

Enoxaparinnatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt.

Ældre

For alle indikationer med undtagelse af STEMI er dosisreduktion ikke nødvendig hos ældre, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4).

Ved behandling af akut STEMI hos ældre patienter ≥ 75 år må der ikke gives initial intravenøs bolus. Dosering indledes med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant hver 12. time (maks. 7.500 IE (75 mg) ved hver af de to første subkutane doser skal efterfølges af 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant ved de resterende doser). For dosering til ældre med nedsat nyrefunktion, se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 4.4.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger kun begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1 og 5.2) og der skal udvises forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)

- Svært nedsat nyrefunktion

Bortset fra profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse bør enoxaparinnatrium ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance < 15 ml/min.) på grund af manglende data for denne population.

Doseringstabel for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.):

Indikation	Dosering
Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom	2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt
Behandling af DVT og PE	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Forlænget behandling af DVT og PE hos patienter med aktiv cancer	100 IE/kg (1 mg/kg) legemsvægt SC én gang dagligt
Behandling af ustabil angina pectoris og NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter under 75 år)	1 x 3.000 IE (30 mg) i.v.-bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt
Behandling af akut STEMI (patienter over 75 år)	Ingen initial i.v.-bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. en gang dagligt

De anbefalede dosisjusteringer gælder ikke i forbindelse med indikationen hæmodialyse.

- Moderat og let nedsat nyrefunktion

Selvom der ikke anbefales dosisjustering for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) eller let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.), tilrådes omhyggelig klinisk monitorering.

Administration

Enoxaparin "Becat" må ikke administreres intramuskulært.

Enoxaparin natrium bør administreres som subkutan injektion til profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom efter et kirurgisk indgreb og til behandling af DVT og PE, forlænget behandling af DVT og PE hos patienter med aktiv cancer, ustabil angina pectoris og NSTEMI.

- Ved behandling af akut STEMI skal behandlingen starte med en enkelt intravenøs bolusinjektion, umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.
- Enoxaparin natrium injiceres i dialysekredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Den fyldte engangssprøjte er klar til brug.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen udføres bedst, mens patienten ligger på ryggen. Enoxaparin natrium administreres som dyb subkutan injektion.

Hvis der anvendes en fyldt sprøjte, må luftboblen ikke fjernes fra sprøjten inden injektion, da dette kan medføre, at dosen bliver reduceret. Hvis mængden af lægemiddel skal justeres inden injektion på baggrund af patientens legemsvægt, anvendes en fyldt injektionssprøjte med graduering for at kunne opnå den nødvendige volumen. Dette gøres ved at fjerne den overflødige volumen. Vær opmærksom på, at det i nogen tilfælde ikke er muligt at opnå en præcis dosis på grund af gradueringen på injektionssprøjten, og i sådanne tilfælde bør volumen rundes op til den nærmeste delestreg.

Injektionen skal gives skiftevis i venstre og højre anterolaterale eller posterolaterale abdominalvæg.

Kanylens fulde længde skal indføres vertikalt i en hudfold, som forsigtigt holdes mellem tommel- og pegefinger. Hudfolden må ikke slippes, før injektionen er fuldført. Der må ikke gnides på injektionsstedet efter endt injektion.

For de fyldte injektionssprøjter, der er forsynet med et automatisk sikkerhedssystem: Bemærk at sikkerhedssystemet udløses ved slutningen af injektionen (se instruktioner i pkt. 6.6).

Ved selvadministration skal tilrådes patienten at følge anvisningerne i indlægssedlen, som ligger i pakningen sammen med lægemidlet.

- Intravenøs (bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):

Ved akut STEMI indledes behandlingen med en enkelt intravenøs bolusinjektion umiddelbart efterfulgt af en subkutan injektion.

Enoxaparin natrium bør administreres i et i.v.-drop. Det bør ikke blandes eller administreres sammen med andre lægemidler. For at undgå at enoxaparin natrium blandes med andre lægemidler, bør i.v.-droppet skylles igennem med en tilstrækkelig mængde natriumchlorid- eller glucoseinjektionsvæske før og efter den intravenøse bolusinjektion af

enoxaparinnatrium, hvorved droppet renses for lægemiddel. Enoxaparinnatrium kan uden risiko administreres sammen med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinjektionsvæske.

- Indledende 3.000 IE (30 mg) bolus

Til den initiale 3.000 IE (30 mg) bolus anvendes en gradueret fyldt injektionssprøjte med enoxaparinnatrium, og den overskydende volumen presses ud, så der kun er 3.000 IE (30 mg) tilbage i sprøjten. 3.000 IE (30 mg) dosen kan injiceres direkte i i.v.-droppet.

- Yderligere bolus ved PCI, når sidste subkutane administration blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen

Patienter, der undergår PCI, skal have en yderligere intravenøs bolusinjektion på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium, hvis den sidste subkutane dosis blev givet mere end 8 timer før ballonudvidelsen.

For at sikre nøjagtigheden af den lille volumen, der skal injiceres, anbefales det at fortynde lægemidlet til 300 IE/ml (3 mg/ml).

For at opnå 300 IE/ml (3 mg/ml) opløsning med en fyldt injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium anbefales det at anvende en 50 ml infusionspose (dvs. enten med 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske) på følgende måde:

Udtag 30 ml fra infusionsposen med en sprøjte og kasser væsken. Injicer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte med 6.000 IE (60 mg) enoxaparinnatrium i de 20 ml, der er tilbage i posen. Bland indholdet i posen forsigtigt. Udtag den nødvendige volumen fortyndet opløsning med en sprøjte og injicer det i droppet.

Efter fortynding kan den volumen, der skal injiceres, beregnes ved hjælp af følgende formel [Volumen af fortyndet opløsning (ml) = patientens vægt (kg) x 0,1] eller ved hjælp af nedenstående tabel. Det anbefales at tilberede opløsningen umiddelbart før anvendelse.

Volumen, der skal injiceres gennem droppet efter fortynding, udføres i en koncentration på 300 IE (3 mg)/ml.

Vægt		Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)	Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration 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

Vægt	Ønsket dosis 30 IE/kg (0,3 mg/kg)		Volumen, der skal injiceres efter fortynding til en endelig koncentration på 300 IE (3 mg)/ml
[Kg]	IE	[mg]	[ml]
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

- Injektion i arterieslangen:
Enoxaparin natrium injiceres i dialyse kredsløbets arterieslange for at forebygge trombose i det ekstrakorporale kredsløb under hæmodialyse.

Skift mellem enoxaparin natrium og orale antikoagulantia

- *Skift mellem enoxaparin natrium og vitamin K-antagonister (VKA)*
Klinisk monitorering og laboratorieprøver [protrombintid udtrykt som International Normaliseret Ratio (INR)] skal intensiveres for at monitorere virkningen af VKA. Eftersom VKA først når deres maksimale virkning efter nogen tid, bør enoxaparin natrium-behandlingen fortsættes ved en konstant dosis så længe, som det er nødvendigt for at fastholde INR inden for det ønskede terapeutiske område for indikationen i to på hinanden følgende prøver.
Hos patienter i behandling med VKA, seponeres VKA, og den første dosis enoxaparin natrium gives, når INR er nået under det terapeutiske interval.

- *Skift mellem enoxaparin natrium og direkte orale antikoagulantia (DOAK)*
Hos patienter, der får enoxaparin natrium, seponeres enoxaparin natrium, og DOAK indledes 0 til 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af enoxaparin natrium skulle foregå i overensstemmelse med vejledningen for DOAK. Hos patienter i behandling med DOAK skal den første dosis enoxaparin natrium gives på det tidspunkt, hvor den næste DOAK-dosis skulle tages.

Administration ved spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur

Hvis lægen beslutter at administrere et antikoagulans i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, anbefales tæt neurologisk monitorering på grund af risikoen for neuraksialt hæmatom (se pkt. 4.4).

- *Ved doser til profylakse*
Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 12 timer efter injektion af profylaktiske doser enoxaparin natrium.
Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 12 timer, før kateteret fjernes.
Hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/min. bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 24 timer.
Initiering af enoxaparin natrium 2.000 IE (20 mg) 2 timer før operation er ikke forenelig med neuraksial anæstesi.
- *Ved doser til behandling*
Kanyler eller katetre skal anlægges mindst 24 timer efter injektion af kurative doser

enoxaparinnatrium (se også pkt. 4.3). Ved fortsat behandling skal der være et lignende interval på mindst 24 timer, før kateteret fjernes.

Hos patienter med kreatinin-*clearance* 15-30 ml/min. bør det overvejes at fordoble tiden til punktur/anlæggelse eller fjernelse af kateter til mindst 48 timer.

For at opnå, at der går tilstrækkelig tid inden anlæggelse eller fjernelse af et kateter, bør patienter, der får to daglige doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) to gange dagligt eller 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt), ikke at få den anden enoxaparinnatrium-dosis.

Anti-Xa-niveau er stadig detekterbart på disse tidspunkter, og udsat anlæggelse eller fjernelse af et kateter er ikke garanti for, at der ikke forekommer neuraksialt hæmatom. På samme måde bør det overvejes ikke at anvende enoxaparinnatrium før mindst 4 timer efter spinal-/epiduralpunktur eller efter fjernelse af kateteret. Udsættelsen skal baseres på en benefit/risk-vurdering, hvor både risikoen for trombose og risikoen for blødning under proceduren og patientens risikofaktorer tages i betragtning.

4.3 Kontraindikationer

Enoxaparinnatrium er kontraindiceret hos patienter med:

- Overfølsomhed over for enoxaparinnatrium, heparin eller derivater heraf, inklusive andre lavmolekylære hepariner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4).
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, tilstedeværelse af malign neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, ryg- eller øjenkirurgi, øsofageale varicer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller svære intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller lokal/regional anæstesi, når enoxaparinnatrium er blevet anvendt til behandling inden for de forudgående 24 timer (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- *Sporbarhed*

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

- *Generelt*

Enoxaparinnatrium er ikke substituerbart (enhed for enhed) med andre lavmolekylære hepariner. Disse lægemidler er forskellige for så vidt angår fremstillingsproces, molekylvægt, specifik anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet, enheder, dosering og klinisk virkning og sikkerhed. Dette resulterer i variationer i deres farmakokinetik og biologiske aktivitet (f.eks. antitrombin-aktivitet og trombocyt-interaktioner). Særlig opmærksomhed og overholdelse af brugervejledningen for de enkelte registrerede lægemidler er derfor nødvendig.

- *Anamnese med heparin-induceret trombocytopeni (HIT) (> 100 dage)*

Anvendelse af enoxaparinnatrium hos patienter med immunmedieret HIT inden for de seneste 100 dage eller ved tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Cirkulerende antistoffer kan være til stede i flere år.

Enoxaparinnatrium skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med heparin-induceret trombocytopeni i anamnesen (> 100 dage) uden cirkulerende antistoffer. Beslutningen om at anvende enoxaparinnatrium i sådanne tilfælde må kun træffes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering og efter at have overvejet anden behandling uden heparin (f.eks. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Monitorering af trombocytaltal*

Hos patienter med cancer med et trombocytaltal under 80 g/l kan antikoagulationsbehandling kun overvejes fra sag til sag, og omhyggelig overvågning anbefales.

Risiko for antistofmedieret HIT eksisterer også for lavmolekylære hepariner. Skulle trombocytopeni opstå, sker det oftest mellem den 5. og 21. dag efter behandlingsstart med enoxaparin-natrium.

Risikoen for HIT er øget hos postoperative patienter og især efter hjertekirurgi og hos cancerpatienter.

Det anbefales derfor, at trombocytaltallet måles inden behandlingsstart med enoxaparin-natrium og regelmæssigt under behandlingen.

Hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på HIT (ethvert nyt tilfælde af arteriel og/eller venøs tromboemboli, smertefuld hudlæsion omkring injektionsstedet, enhver allergisk eller anafylaktoid reaktion i løbet af behandlingen), bør trombocytaltallet måles.

Patienten skal informeres om, at disse symptomer kan opstå, og at patienten, i givet fald, skal fortælle det til egen læge.

I praksis betyder det, at hvis der observeres et signifikant fald i trombocytaltallet (30-50 % af initialværdien), skal behandlingen med enoxaparin-natrium straks afbrydes og patienten skiftes over til en anden antikoagulationsbehandling uden heparin.

- *Blødning*

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning alle steder. Hvis der opstår blødning, bør blødningens oprindelse undersøges og passende behandling initieres.

I lighed med andre antikoagulantia bør enoxaparin-natrium anvendes med forsigtighed ved øget blødningsrisiko som f.eks.:

- nedsat hæmostase,
- mavesår i anamnesen,
- nylig iskæmisk apopleksi,
- svær arteriel hypertension,
- nylig diabetisk retinopati,
- neurokirurgi eller øjenoperation,
- samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.5).

- *Laboratorieanalyser*

Ved doser anvendt profylaktisk mod venøs tromboemboli påvirker enoxaparin-natrium ikke blødningstiden og generelle koagulationsparametre i signifikant grad, og det påvirker heller ikke trombocytaggregation eller binding af fibrinogen til trombocytter.

Ved højere doser kan der forekomme forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og aktiveret koagulationstid (ACT). Forlænget aPTT og ACT er ikke lineært korreleret med øget antitrombotisk aktivitet af enoxaparin-natrium. Derfor er måling af aPTT og ACT uegnet og upålideligt til monitorering af enoxaparin-natriums aktivitet.

- *Spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur*

Der må ikke udføres spinal-/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur inden for 24 timer efter administration af terapeutiske doser enoxaparin-natrium (se også pkt. 4.3).

I forbindelse med samtidig brug af enoxaparin-natrium og spinal-/epiduralanæstesi eller spinalpunktur er der set tilfælde af neuraksialt hæmatom, som resulterer i langvarig eller permanent paralyse. Disse tilfælde er sjældne ved enoxaparin-natrium-doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt eller lavere. Risikoen er øget ved brug af postoperative epidurale katetre, ved samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks. non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), ved traumatiserende eller gentagen spinal- eller epiduralpunktur og hos patienter med spinalkirurgi eller spinal deformation i anamnesen.

For at mindske den potentielle risiko for blødning ved samtidig brug af enoxaparinnatrium og spinal- eller epiduralanæstesi/analgesi eller spinalpunktur skal den farmakokinetiske profil af enoxaparinnatrium tages i betragtning (se pkt. 5.2). Det anbefales at anlægge eller fjerne epiduralkatetre eller udføre lumbalpunktur på et tidspunkt, hvor enoxaparinnatriums antitrombotiske virkning er lav. Den præcise tid, der er nødvendig for at nå en tilstrækkeligt lav antikoagulerende virkning hos den enkelte patient, er imidlertid ikke kendt. Yderligere overvejelser kan være nødvendige hos patienter med kreatinin-clearance 15-30 ml/minut, eftersom enoxaparin elimineres langsommere (se pkt. 4.2).

Hvis lægen beslutter at give antikoagulans i forbindelse med spinal-/epidural anæstesi/analgesi eller lumbalpunktur, er regelmæssig monitorering af patienten nødvendig for at opdage ethvert symptom på neurologisk svækkelse såsom rygsmerter langs midtlinjen, sensoriske og motoriske gener (følelsesløshed eller svaghed i underekstremiteterne) og dysfunktion af tarme og/eller urinblære. Patienterne skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får et eller flere af ovenstående symptomer. Hvis der er mistanke om symptomer på spinalt hæmatom, skal akut diagnosticering og behandling iværksættes og spinal dekompression overvejes, selv om denne behandling muligvis ikke forebygger eller reverserer neurologiske sequelae.

- *Hudnekrose/kutan vasculitis*

Der er rapporteret om hudnekrose og kutan vasculitis med lavmolekylære hepariner, hvilket bør medføre øjeblikkelig seponering.

- *Perkutan koronar intervention (PCI)*

For at minimere risikoen for blødning i forbindelse med vaskulær instrumentering ved behandling af ustabil angina pectoris, NSTEMI og akut STEMI skal de anbefalede intervaller mellem enoxaparinnatrium-doserne overholdes nøje. Det er vigtigt at opnå hæmostase ved punkturstedet efter PCI. Hvis der anvendes en lukkeanordning, kan sheathen fjernes med det samme. Hvis en manuel kompressionsmetode anvendes, skal sheathen fjernes 6 timer efter den sidste intravenøse/subkutane injektion af enoxaparinnatrium. Hvis behandling med enoxaparinnatrium skal fortsætte, må næste planlagte dosis ikke gives tidligere end 6 til 8 timer efter fjernelse af sheathen. Operationsstedet skal observeres for tegn på blødning eller hæmatomdannelse.

- *Akut infektiøs endocarditis*

Anvendelse af heparin anbefales sædvanligvis ikke til patienter med akut infektiøs endocarditis på grund af risikoen for cerebral blødning. Hvis behandling med heparin anses for absolut nødvendig, skal beslutningen være baseret på en omhyggelig benefit/risk-vurdering hos den enkelte patient.

- *Mekanisk hjerteklapprotese*

Anvendelsen af enoxaparinnatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos patienter med mekanisk hjerteklapprotese. Isolerede tilfælde af hjerteklaptrombose er rapporteret hos patienter med mekanisk hjerteklapprotese, der havde fået enoxaparinnatrium som tromboseprofylakse. Konfunderende faktorer, inklusive underliggende sygdomme og utilstrækkelige kliniske data, begrænser evalueringen af disse tilfælde. Nogle af disse tilfælde optrådte hos gravide kvinder, hvor trombose medførte maternel og føtal død.

- *Gravide kvinder med mekanisk hjerteklapprotese*

Anvendelse af enoxaparinnatrium som tromboseprofylakse er ikke undersøgt fyldestgørende hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklapprotese. I et klinisk studie med gravide kvinder med mekanisk hjerteklapprotese, der fik enoxaparinnatrium

(100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt) for at nedsætte risikoen for tromboemboli, opstod der blodpropper hos 2 ud af 8 kvinder. Dette resulterede i blokering af hjerteklappen og medførte maternel og føtal død. Der findes isolerede postmarketing rapporter vedrørende hjerteklaptromboser hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklapprotese, der fik enoxaparinnatrium som tromboseprofylakse. Gravide kvinder med mekanisk hjerteklapprotese kan have højere risiko for tromboemboli

- *Ældre*

Der ses ingen øget blødningstendens hos ældre inden for de profylaktiske dosisintervaller. Ældre patienter (især patienter ≥ 80 år) kan have en øget risiko for blødningsskomplikationer ved doser i de terapeutiske dosisintervaller. Omhyggelig klinisk overvågning tilrådes, og dosisreduktion kan overvejes hos patienter over 75 år, der behandles for STEMI (se pkt. 4.2 og 5.2).

- *Nedsat nyrefunktion*

Eksposeringen for enoxaparinnatrium er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket øger risikoen for blødning. Hos disse patienter anbefales omhyggelig klinisk overvågning og biologisk monitorering ved måling af anti-Xa-aktivitet kan overvejes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Enoxaparinnatrium bør ikke anvendes hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (kreatinin-clearance < 15 ml/min.) på grund af manglende data for denne population, undtagen ved profylakse mod trombose i det ekstrakorporale kredsløb under dialyse. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-30 ml/min.) anbefales det at justere dosis (både terapeutiske og profylaktiske doser), eftersom eksposeringen for enoxaparinnatrium er signifikant øget (se pkt. 4.2).

Dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med moderat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) og let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) nedsat nyrefunktion.

- *Nedsat leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion på grund af en potentiel øget risiko for blødning. Dosisjustering baseret på monitorering af anti-Xa-niveau er upålidelig hos patienter med levercirrose og anbefales ikke (se pkt. 5.2).

- *Lav legemsvægt*

Der er set en øget eksposering for enoxaparinnatrium ved profylaktiske doser (ikke vægtjusteret) hos kvinder med lav legemsvægt (< 45 kg) og mænd med lav legemsvægt (< 57 kg), hvilket kan øge risikoen for blødning. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk overvågning af disse patienter (se pkt. 5.2).

- *Svært overvægtige patienter*

Svært overvægtige patienter har en højere risiko for tromboemboli. Sikkerheden og virkningen af profylaktiske doser hos svært overvægtige patienter ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) er ikke helt fastlagt, og der er ikke konsensus for dosisjustering. Disse patienter bør observeres nøje for symptomer på tromboemboli.

- *Hyperkaliæmi*

Hepariner kan hæmme sekretion af aldosteron fra binyrerne, hvilket fører til hyperkaliæmi (se pkt. 4.8), især hos patienter med diabetes mellitus, kronisk nyresvigt eller eksisterende metabolisk acidose og patienter, der får lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen (se pkt. 4.5). Plasmakalium skal monitoreres regelmæssigt, særligt hos patienter i risikogruppe.

- Akut generaliseret eksantematøs pustulose

Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) med hyppigheden "ikke kendt" i forbindelse med enoxaparin-behandling. Patienterne bør oplyses om tegn og symptomer herpå ved ordination samt overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, bør enoxaparin omgående seponeres og alternativ behandling overvejes (efter behov).

- Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes:

- *Lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4)*

Inden behandling med enoxaparin natrium initieres, bør behandling med lægemidler, som påvirker hæmostasen, seponeres, medmindre brugen er tvingende nødvendig. Hvis kombinationen er indiceret, bør enoxaparin natrium anvendes under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning, når det er hensigtsmæssigt. Disse lægemidler omfatter:

- Systemiske salicylater, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og NSAID'er, herunder ketorolac,
- Andre trombolytika (f.eks. alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase, urokinase) og antikoagulantia (se pkt. 4.2).

Samtidig anvendelse kan ske med forsigtighed:

Følgende lægemidler kan med forsigtighed administreres samtidigt med enoxaparin natrium:

- *Andre lægemidler, der påvirker hæmostasen, som f.eks.:*

- Trombocytfunktionshæmmere, inklusive acetylsalicylsyre i antiaggregerende dosis (kardiobeskyttelse), clopidogrel, ticlopidin og glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, indiceret ved akut koronarsyndrom på grund af blødningsrisikoen,
- Dextran 40,
- Systemiske glukokortikoider.

- *Lægemidler, der øger kaliumkoncentrationen:*

Lægemidler, der øger serumkalium, kan administreres samtidig med enoxaparin natrium under omhyggelig klinisk og laboratoriemæssig overvågning (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen evidens for, at enoxaparin passerer placentabarrieren i andet og tredje trimester hos mennesker. Der foreligger ingen information om første trimester.

Dyrestudier har ikke påvist evidens for føtotoksicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3).

Dyrestudier har vist, at enoxaparins passage over placenta er minimal.

Enoxaparin natrium bør kun anvendes under graviditet, hvis lægen har fastlagt et klart behov.

Gravide kvinder, der får enoxaparin natrium, bør monitoreres tæt for tegn på blødning eller overdreven antikoagulation, og bør advares om risikoen for blødning. Overordnet set antyder data, at der ikke er en øget risiko for blødning, trombocytopeni eller osteoporose sammenlignet med den observerede risiko hos ikke-gravide kvinder, på nær den øgede risiko hos gravide kvinder med hjerteklapprotese (se pkt. 4.4).

Hvis der er planlagt epiduralanæstesi, anbefales det at seponere enoxaparin før anæstesen (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke, om uomdannet enoxaparin udskilles i human mælk. Hos diegivende rotter er koncentrationen af enoxaparin og dets metabolitter i mælken meget lav.

Oral absorption af enoxaparinatrium er usandsynlig. Enoxaparin "Becat" kan anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for enoxaparinatrium vedrørende fertilitet. Dyrestudier viser ingen indvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Enoxaparinatrium påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Enoxaparinatrium blev evalueret hos flere end 15.000 patienter, der fik enoxaparinatrium i kliniske studier. Studierne inkluderede 1.776 patienter med risiko for tromboemboliske komplikationer, der fik enoxaparinatrium profylaktisk mod dyb venetrombose efter ortopædisk eller abdominal operation, 1.169 akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet, der fik enoxaparinatrium profylaktisk mod dyb venetrombose, 559 patienter, der fik enoxaparinatrium til behandling af DVT med eller uden lungeemboli, 1.578 patienter, der fik enoxaparinatrium til behandling af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling, og 10.176 patienter, der fik enoxaparinatrium til behandling af akut STEMI.

Doseringsregimet af enoxaparinatrium administreret i disse kliniske studier varierede afhængigt af indikationen. Dosis var 4.000 IE (40 mg) enoxaparinatrium subkutan en gang dagligt som profylaktisk behandling af DVT efter kirurgi og hos akut syge medicinske patienter med svært nedsat mobilitet. Ved behandling af DVT med eller uden lungeemboli fik patienterne enten 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutan hver 12. time eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutan en gang dagligt. I det kliniske studie med behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling var dosis 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time, og i det kliniske studie til behandling af akut STEMI var doseringsregimet 3.000 IE (30 mg) enoxaparinatrium som intravenøs bolus efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time.

I kliniske studier var blødning, trombocytopeni og trombocytose de hyppigst rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.4 og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Sikkerhedsprofilen for enoxaparin til forlænget behandling af DVT og PE hos patienter med aktiv cancer svarer til dens sikkerhedsprofil til behandling af DVT og PE.

Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med enoxaparinbehandling (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Andre bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier eller indberettet efter markedsføringen (* betegner bivirkninger indberettet efter markedsføring), er anført nedenfor.

Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod og lymfesystem

- Almindelig: Blødning, hæmoragisk anæmi*, trombocytopeni, trombocytose
- Sjælden: Eosinofili*
- Sjælden: Tilfælde af immun-allergisk trombocytopeni med trombose; i nogle af tilfældene blev trombose kompliceret af organinfarkt eller iskæmi i ekstremitet (se pkt. 4.4)

Immunsystemet

- Almindelig: Allergisk reaktion
- Sjælden: Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inklusive shock*

Nervesystemet

- Almindelig: Hovedpine*

Vaskulære sygdomme

- Sjælden: Spinalt hæmatom* (eller neuraksialt hæmatom). Disse reaktioner har resulteret i varierende grader af neurologiske skader, inklusive langvarig eller permanent parese (se pkt. 4.4)

Lever og galdeveje

- Meget almindelig: Forhøjede leverenzymmer (hovedsageligt aminotransferaser > 3 gange normal øvre grænse)
- Ikke almindelig: Hepatocellulær leverskade*
- Sjælden: Kolestatisk leverskade*

Hud og subkutane væv

- Almindelig: Urticaria, pruritus, erytem
- Ikke almindelig: Bulløs dermatitis
- Sjælden: Alopeci*
- Sjælden: Kutan vaskulitis*, hudnekrose*, der sædvanligvis forekommer på injektionsstedet (disse fænomener forudgås normalt af purpura eller erytematøs plaque, infiltreret og smertefuld).
Knuder på injektionsstedet* (inflammatoriske knuder, der ikke var cystisk indkapsling af enoxaparin). De forsvinder efter et par dage og bør ikke forårsage behandlingsafbrydelse
- Ikke kendt: Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)

Knogler, led, muskler og bindevæv

- Sjælden: Osteoporose* efter langvarig behandling (længere end 3 måneder)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

- Almindelig: Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, andre reaktioner på injektionsstedet (såsom ødem, blødning, overfølsomhed, inflammation, udfyldning, smerter eller reaktioner)
- Ikke almindelig: Lokal irritation, hudnekrose på injektionsstedet

Undersøgelser

- Sjælden: Hyperkaliæmi* (se pkt. 4.4 og 4.5)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødning inkluderer alvorlige blødninger, der blev rapporteret hos højst 4,2 % af patienterne (kirurgiske patienter). Nogle af disse tilfælde var dødelige. Hos kirurgiske patienter blev blødning betragtet som alvorlig: (1) hvis blødningen medførte en klinisk signifikant hændelse, eller (2) hvis blødningen var ledsaget af fald i hæmoglobin-koncentrationen på ≥ 2 g/dl eller transfusion af 2 eller flere enheder blod. Retroperitoneale og intrakranielle blødninger blev altid anset som alvorlige.

Som med andre antikoagulantia kan der forekomme blødning ved tilstedeværelse af tilknyttede risikofaktorer såsom organiske læsioner, der er tilbøjelige til at bløde, invasive indgreb eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 og 4.5).

System organklas se	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Forlænget behandling af DVT og PE hos patienter med aktiv cancer	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
Blod og lymfesyst em	Meget almindelig: Blødning^a <i>Sjælden:</i> Retroperit oneal blødning	Almindelig: Blødning^a	Meget almindelig: Blødning^a <i>Ikke almindelig:</i> Intrakraniel blødning Retroperitonea l blødning	Common ^b : blødning^a	Almindelig: Blødning^a <i>Sjælden:</i> Retroperitone al blødning	Almindelig: Blødning^a <i>Ikke almindelig:</i> Intrakraniel blødning Retroperito neal blødning

^a: såsom hæmatom, ekkymoser andre steder end på injektionsstedet, sårhæmatom, hæmaturi, epistaxis og gastrointestinal blødning.

^b: hyppighed baseret på en retrospektiv undersøgelse af et register med 3526 patienter (se pkt. 5.1)

Trombocytopeni og trombocytose

System- organklasse	Profylakse hos operations- patienter	Profylakse hos medicinske patienter	Behandling af patienter med DVT med eller uden PE	Forlænget behandling af DVT og PE hos patienter med aktiv cancer	Behandling af patienter med ustabil angina pectoris og MI uden Q- taksudvikling	Behandling af patienter med akut STEMI
<i>Blod og lymfesystem</i>	<i>Meget almindelig: Trombocytose^ß</i> <i>Almindelig: Trombo- cytopeni</i>	<i>Ikke almindelig : Trombo- cytopeni</i>	<i>Meget almindelig: Trombocytose^ß</i> <i>Almindelig: Trombo- cytopeni</i>	<i>Ukendt: Trombocyto- penia</i>	<i>Ikke almindelig: Trombocytopeni</i>	<i>Almindelig: Trombocytose^ß Trombocyto- peni</i> <i>Meget sjælden: Immun- allergisk trombocytopeni</i>

^ß: Forhøjet trombocytal > 400 10⁹/l

Pædiatrisk population

Enoxaparinatriums sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Utsigtet overdosering med enoxaparinatrium efter intravenøs, ekstrakorporal eller subkutan administration kan medføre blødningskomplikationer. Det er ikke sandsynligt, at enoxaparinatrium absorberes selv efter høje oralt administrerede doser.

Behandling

Den antikoagulerende virkning kan i stort omfang neutraliseres ved langsom intravenøs injektion af protamin.

Protamin-dosis afhænger af den injicerede dosis enoxaparinatrium: 1 mg protamin neutraliserer den antikoagulerende aktivitet af 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium, hvis enoxaparinatrium er blevet administreret inden for de seneste 8 timer. Hvis enoxaparinatrium blev administreret mere end 8 timer inden administration af protamin, eller hvis det fastlægges, at det er nødvendigt at give en dosis protamin mere, kan protamin gives som infusion i en dosis på 0,5 mg pr. 100 IE (1 mg) enoxaparinatrium. 12 timer efter injektion af enoxaparinatrium er det muligvis ikke nødvendigt at administrere protamin. Selv høje doser protamin neutraliserer imidlertid ikke enoxaparinatriums anti-Xa-aktivitet fuldt ud (maks. ca. 60 %) (se produktresuméet for protaminsalte).

4.10 Udlevering

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler, heparin-gruppen, ATC-kode: B01AB05.

Enoxaparin "Becat" er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.dkma.dk.

Farmakodynamisk virkning

Enoxaparin er et lavmolekylært heparin med en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 4.500 dalton, i hvilken standard-heparins antitrombotiske og antikoagulerende aktivitet er blevet adskilt. Det aktive lægemiddel er natriumsaltet.

In vitro har oprenset enoxaparin natrium en høj anti-Xa-aktivitet (ca. 100 IE/mg) og en lav anti-IIa- eller antitrombin-aktivitet (ca. 28 IE/mg) med en ratio på 3,6. Disse antikoagulerende aktiviteter medieres af antitrombin III (ATIII), hvilket resulterer i antitrombotisk virkning hos mennesker.

Udover dets anti-Xa- og anti-IIa-aktivitet er der identificeret yderligere antitrombotiske og antiinflammatoriske egenskaber hos enoxaparin i studier hos raske forsøgspersoner og patienter såvel som i non-kliniske modeller.

Disse inkluderer ATIII-afhængig hæmning af andre koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion af endogen Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)-afgivelse og reduceret afgivelse af von Willebrand-faktor (vWF) fra det vaskulære endotel til blodcirkulationen. Disse faktorer bidrager til enoxaparin natriums samlede antitrombotiske effekt.

Når enoxaparin natrium anvendes som profylaktisk behandling, påvirker det ikke aPTT i signifikant grad. Når det anvendes som kurativ behandling, kan aPTT være forlænget med 1,5-2,2 gange kontroltiden ved maksimal aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Forebyggelse af venøs tromboembolisk sygdom i forbindelse med kirurgi

- Forlænget profylakse mod VTE efter ortopædkirurgi

I et dobbeltblindt studie vedrørende forlænget profylakse hos patienter, der fik foretaget hoftealloplastik, blev 179 patienter uden venøs tromboembolisk sygdom, som initialt blev behandlet med enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) subkutan under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) (n=90) subkutan en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=89). Forekomsten af DVT i løbet af den forlængede profylakse var signifikant lavere for enoxaparin natrium end for placebo. Der blev ikke rapporteret PE. Der forekom ingen alvorlig blødning.

Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparin natrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo s.c. en gang dagligt n (%)
Alle patienter behandlet med forlænget profylakse	90 (100)	89 (100)

VTE totalt	6 (6,6)	18 (20,2)
DVT totalt (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimal DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-værdi <i>versus</i> placebo =0,008		
#p-værdi <i>versus</i> placebo =0,537		

I et andet dobbeltblindt studie blev 262 patienter uden VTE-sygdom, som havde gennemgået hoftealloplastik og initialt blev behandlet med enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. under deres hospitalsindlæggelse, randomiseret til behandling efter udskrivning med enten enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) (n=131) s.c. en gang dagligt i 3 uger eller til placebo (n=131). I lighed med det første studie var forekomsten af VTE i løbet af den forlængede profylakse signifikant lavere for enoxaparinnatrium end for placebo både hvad angår VTE totalt (enoxaparinnatrium 21 [16 %] *versus* placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) og proksimal DVT (enoxaparinnatrium 8 [6,1 %] *versus* placebo 28 [21,4 %]; p=<0,001). Der blev ikke observeret nogen forskel i alvorlige blødningshændelser mellem enoxaparinnatrium-gruppen og placebogruppen.

- **Forlænget DVT-profylakse efter cancerkirurgi**

Et dobbeltblindt multicenterstudie sammenlignede fire ugers behandling og en uges behandling med enoxaparinnatrium-profylakse med hensyn til sikkerhed og virkning hos 332 patienter, der fik foretaget planlagt kirurgi for abdominal- eller bækkenecancer. Patienterne fik enoxaparinnatrium (4.000 IE (40 mg) subkutant) dagligt i 6 til 10 dage og blev derefter randomiseret til at få enten enoxaparinnatrium eller placebo i yderligere 21 dage. Der blev foretaget bilateral flebografi mellem dag 25 og dag 31 eller tidligere, hvis der opstod symptomer på venøs tromboemboli. Patienterne blev fulgt i tre måneder. Profylakse med enoxaparinnatrium i fire uger efter kirurgi for abdominal- eller bækkenecancer reducerede signifikant forekomsten af trombose påvist ved flebografi sammenlignet med profylakse med enoxaparinnatrium i en uge. Hyppigheden af venøs tromboemboli ved afslutningen af den dobbeltblinde fase var 12,0 % (n=20) i placebogruppen og 4,8 % (n=8) i enoxaparinnatrium-gruppen; p=0,02. Denne forskel var opretholdt efter tre måneder [13,8 % *versus* 5,5 % (n=23 *versus* 9), p=0,01]. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødning eller andre komplikationer i den dobbeltblinde periode eller i opfølgningsperioden.

Profylakse mod venøs tromboembolisk sygdom hos medicinske patienter med en akut sygdom, der forventes at medføre begrænset mobilitet

I et dobbeltblindt multicenterstudie med parallelle grupper blev enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) eller 4.000 IE (40 mg) subkutant en gang dagligt sammenlignet med placebo til profylakse mod DVT hos medicinske patienter med svært begrænset mobilitet under akut sygdom (defineret som gådistance < 10 meter i ≤ 3 dage). Studiet inkluderede patienter med hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III eller IV); akut respirationssvigt eller kompliceret kronisk respirationssvigt og akut infektion eller akut reumatisme; hvis det var associeret med mindst en VTE-risikofaktor (alder ≥75 år, cancer, tidligere VTE, fedme, varikøse vener, hormonbehandling og kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens). I alt 1.102 patienter deltog i studiet, og 1.073 patienter blev behandlet. Behandlingen varede i 6 til 14 dage (median varighed 7 dage). Ved en dosis på 4.000 IE (40 mg) subkutant en gang dagligt reducerede enoxaparinnatrium signifikant forekomsten af VTE sammenlignet med placebo. Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg) s.c. en gang dagligt n (%)	Placebo n (%)

Alle behandlede medicinske patienter under akut sygdom	287 (100)	291 (100)	288 (100)
VTE totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• DVT totalt (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimal DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venøse tromboemboliske hændelser, som omfattede DVT, PE og død, der anses for at være et resultat af tromboembolisk sygdom			
* p-værdi <i>versus</i> placebo =0,0002			

Ca. 3 måneder efter studiestart var hyppigheden af VTE stadig signifikant lavere i gruppen, der fik 4.000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, *versus* placebogruppen.

Den samlede forekomst af blødning og af alvorlig blødning var henholdsvis 8,6 % og 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % og 0,3 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 2.000 IE (20 mg), og 12,6 % og 1,7 % i gruppen, der fik enoxaparinnatrium 4.000 IE (40 mg).

Behandling af dyb venetrombose med eller uden lungeemboli

I et multicenterstudie med parallelle grupper blev 900 patienter med akut DVT i underekstremiteterne med eller uden PE randomiseret til behandling under hospitalsindlæggelse med enten (i) enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt, (ii) enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller (iii) i.v.-bolus af (5.000 IE) heparin efterfulgt af kontinuerlig infusion (administreret for at opnå en aPTT på 55 til 85 sekunder). I alt 900 patienter blev randomiseret i studiet, og alle patienter blev behandlet. Alle patienter fik også warfarinnatrium (dosis justeres i henhold til protrombintid for at opnå INR på 2,0 til 3,0) inden for 72 timer efter initiering af enoxaparinnatrium eller standard-heparin og fortsatte behandlingen i 90 dage. Enoxaparinnatrium eller standard-heparin blev administreret i mindst 5 dage, og indtil det tilsigtede INR for warfarinnatrium blev nået. Begge enoxaparinnatrium-behandlinger var ækvivalente med behandling med standard-heparin med hensyn til at reducere risikoen for recidiverende venøs tromboemboli (DVT og/eller PE).

Effektdata er vist i nedenstående tabel.

	Enoxaparinnatrium 150 IE/kg (1,5 mg/kg) s.c. en gang dagligt n (%)	Enoxaparinnatrium 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. to gange dagligt n (%)	Intravenøs heparinbehandling justeret i henhold til aPTT n (%)
Alle behandlede patienter med DVT med eller uden PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
VTE totalt (%)	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 hændelse (DVT og/eller PE)			
*95 % konfidensintervaller for behandlingsforskelle for totalt antal VTE var:			
- enoxaparinnatrium en gang dagligt <i>versus</i> heparin (-3,0 til 3,5)			
- enoxaparinnatrium hver 12. time <i>versus</i> heparin (-4,2 til 1,7).			

Alvorlig blødning blev observeret hos henholdsvis 1,7 % i gruppen med enoxaparin 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt, hos 1,3 % i gruppen med enoxaparin 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og hos 2,1 % i heparin-gruppen.

Forlænget behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) og forebyggelse af tilbagevendende heraf hos patienter med aktiv cancer

I kliniske forsøg med et begrænset antal patienter synes rapporterede forekomster af tilbagevendende VTE hos patienter behandlet med enoxaparin givet en eller to gange dagligt i 3 til 6 måneder at være sammenlignelige med dem med warfarin.

Effektiviteten i det virkelige liv blev vurderet i en kohorte på 4.451 patienter med symptomatisk VTE og aktiv cancer fra det multinationale register RIETE over patienter med VTE og andre trombotiske tilstande. 3.526 patienter fik SC enoxaparin i op til 6 måneder, og 925 patienter fik tinzaparin eller dalteparin SC. Blandt de 3.526 patienter, der fik enoxaparinbehandling, blev 891 patienter behandlet med 1,5 mg/kg en gang dagligt som indledende behandling og forlænget behandling op til 6 måneder (en gang dagligt alene), 1.854 patienter fik indledende 1,0 mg/kg to gange dagligt og forlænget behandling op til 6 måneder (to gange dagligt alene), og 687 patienter fik 1,0 mg/kg to gange dagligt som indledende behandling efterfulgt af 1,5 mg/kg en gang dagligt (to gange dagligt) som den forlængede behandling op til 6 måneder. Den gennemsnitlige og mediane varighed af behandlingen indtil regimeændring var henholdsvis 17 dage og 8 dage. Der var ingen signifikant forskel for VTE-tilbagefaldsrate mellem de to behandlingsgrupper (se tabel), idet enoxaparin opfyldte det forudspecificerede kriterium for non inferioritet på 1,5 (HR justeret med relevante kovariater 0,817, 95 % CI: 0,499-1,336). Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til de relative risici for større (dødelig eller ikke-dødelig) blødning og alle dødsårsager (se tabel).

Tabel. Effekt- og sikkerhedsresultater i RIETECAT-studiet

Udfald	Enoxaparin n=3526	Anden LMWH n=925	Justerede fareforhold enoxaparin / andet LMWH [95% konfidensinterval]
VTE gentagelse	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817 [0,499-1,336]
Stor blødning	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522 [0,899-2,577]
Ikke-større Blødning	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881 [0,550-1,410]
Samlet dødsfald	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974 [0,813-1,165]

En oversigt over resultater pr. behandlingsregime, der anvendes i RIETECAT-studiet blandt 6 måneder completters findes nedenfor:

Tabel. 6-måneders resultater hos patienter, der gennemfører 6-måneders behandling, ved forskellige regimer

Udfald N (%) (95% KI)	Enoxaparin alle behandlingsregi- mer N=1432	Enoxaparin alle regimer					EU- godkendte lavmolekulæ- re hepariner N=428
		Enoxapar in En gang dagligt N=444	Enoxapar in To gange dagligt N=529	Enoxapar in To til en gange dagligt N=406	Enoxapar in En til to gange dagligt N=14	Enoxaparin mere end ét behandlingsski- fte N=39	
VTE- tilbagefald	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 (dødelig og ikke-dødelig)	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%)
Klinisk signifikant ikke-alvorlig blødninger	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%)
Samlede dødsfald	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-relateret eller fatal blødningsrelateret 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% KI

Behandling af ustabil angina pectoris og myokardieinfarkt uden ST-elevation

Et stort multicenterstudie omfattede 3.171 patienter, som blev inkluderet i den akutte fase af ustabil angina pectoris eller myokardieinfarkt uden Q-taksudvikling og blev randomiseret til at få acetylsalicylsyre (100 til 325 mg en gang dagligt) i kombination med enten enoxaparin natrium 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant hver 12. time eller intravenøs infusion af ufraktioneret heparin i en dosis, der blev justeret i henhold til aPTT. Patienterne blev behandlet på hospital i 2-8 dage indtil klinisk stabilisering, revaskularisering eller udskrivning. Patienterne blev fulgt i op til 30 dage. Sammenlignet med heparin reducerede enoxaparin natrium signifikant hyppigheden af angina pectoris, myokardieinfarkt og død med et fald på 19,8 til 16,6 % (relativ risikoreduktion på 16,2 %) på dag 14. Faldet i den samlede incidens var opretholdt efter 30 dage (fra 23,3 til 19,8 %; relativ risikoreduktion på 15 %).

Der var ingen signifikante forskelle i alvorlige blødningsepisoder, selvom blødning omkring det subkutane injektionssted var mere hyppigt forekommende.

Behandling af akut myokardieinfarkt med ST-elevation

20.479 patienter med STEMI, der var egnede til behandling med fibrinolytisk terapi, blev i et stort klinisk multicenterstudie randomiseret til at få enten 3.000 IE (30 mg) enoxaparin som en enkelt i.v. bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) s.c. hver 12. time eller ufraktioneret heparin i.v. i 48 timer i en dosis, der var justeret i henhold til aPTT. Alle patienter fik også acetylsalicylsyre i mindst 30 dage. Dosis af enoxaparin natrium blev justeret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter over 75 år. De subkutane injektioner med enoxaparin natrium blev administreret indtil udskrivning eller i maksimalt 8 dage (det, der først forekom).

4.716 patienter gennemgik perkutan koronar angioplastik og fik antitrombotika med det blindede studielægemiddel. I den patientgruppe, der fik enoxaparin natrium, blev perkutan koronar intervention foretaget uden seponering af enoxaparin natrium (uden at ændre præparatet). Enoxaparin natrium blev administreret i henhold til den doseringsplan, der var blevet fastlagt i tidligere studier, dvs. ingen yderligere dosis, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutant inden for 8 timer før ballonudvidelsen og i.v.-bolus på 30 IE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin natrium, hvis den sidste dosis var blevet administreret subkutant mere end 8 timer inden ballonudvidelsen.

Ved sammenligning af enoxaparin natrium og ufraktioneret heparin reducerede enoxaparin natrium signifikant forekomsten af det primære effektmål, der var sammensat af død uanset årsag eller nyt myokardieinfarkt inden for de første 30 dage efter randomisering

[9,9 % i enoxaparinnatrium-gruppen sammenlignet med 12,0 % i gruppen, der fik ufraktioneret heparin] med 17 % relativ risikoreduktion ($p < 0,001$).

De terapeutiske fordele ved enoxaparinnatrium, der var evident for et antal effektmål, sås efter 48 timer, hvor den relative risikoreduktion for nyt myokardieinfarkt var 35 % sammenlignet med behandling med ufraktioneret heparin ($p < 0,001$).

Enoxaparinnatriums gavnlige virkning på det primære effektmål var konstant i alle vigtige undergrupper, herunder alder, køn, fokus for myokardieinfarkt, diabetes i anamnesen, myokardieinfarkt i anamnesen, det administrerede fibrinolytikum samt tid til behandlingsstart med studielægemidlet.

Der var en signifikant terapeutisk fordel ved enoxaparinnatrium sammenlignet med ufraktioneret heparin hos patienter, der fik foretaget perkutan koronar angioplastik inden for 30 dage efter randomisering (reduktion på 23 % af den relative risiko), eller som fik medicinsk behandling (reduktion på 15 % af den relative risiko, $p = 0,27$ for interaktion). Hyppigheden af det sammensatte effektmål død, nyt myokardieinfarkt eller intrakraniell blødning i løbet af 30 dage (mål for netto klinisk fordel) var signifikant lavere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (10,1 %) sammenlignet med heparin-gruppen (12,2 %) (reduktion på 17 % af den relative risiko til fordel for enoxaparinnatrium).

Forekomsten af alvorlig blødning i løbet af 30 dage var signifikant højere ($p < 0,0001$) i enoxaparinnatrium-gruppen (2,1 %) *versus* heparin-gruppen (1,4 %). Der var en højere forekomst af gastrointestinal blødning i enoxaparinnatrium-gruppen (0,5 %) *versus* heparin-gruppen (0,1 %), mens forekomsten af intrakraniell blødning var sammenlignelig i de to grupper (0,8 % med enoxaparinnatrium *versus* 0,7 % med heparin).

Den gavnlige virkning af enoxaparinnatrium på det primære effektmål, der blev observeret i løbet af de første 30 dage, blev opretholdt over en opfølgningsperiode på 12 måneder.

Nedsat leverfunktion

Baseret på data fra litteraturen synes det at være sikkert og effektivt at bruge enoxaparin 4.000 IE (40 mg) til forebyggelse af portal venetrombose hos patienter med cirrose (Child-Pugh klasse B-C). Det bør bemærkes, at litteraturstudierne kan have begrænsninger. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, da disse patienter potentielt har en øget risiko for blødning (se pkt. 4.4), og der er ikke udført formelle studier hos patienter med cirrhose til at fastlægge dosis (Child-Pugh klasse A, B eller C).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle egenskaber

Enoxaparinnatriums farmakokinetiske parametre er primært blevet undersøgt ud fra varigheden af anti-Xa-aktivitet i plasma, men også ud fra anti-IIa-aktivitet ved de anbefalede doser efter enkelt og gentagen subkutan administration og efter en enkelt intravenøs injektion. Kvantificering af den farmakokinetiske aktivitet af anti-Xa og anti-IIa blev udført med validerede amidolytiske metoder.

Absorption

Enoxaparins absolutte biotilgængelighed efter subkutan injektion er næsten 100 %, baseret på anti-Xa-aktivitet.

Der kan anvendes forskellige doser og formuleringer og doseringsregimer.

Den gennemsnitlige maksimale anti-Xa-aktivitet i plasma ses 3 til 5 timer efter subkutan injektion. Efter en enkelt subkutan administration af 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) sås niveauer på ca. 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml.

En intravenøs bolus på 3.000 IE (30 mg) umiddelbart efterfulgt af 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan hver 12. time gav et initialt maksimalt anti-Xa-niveau på 1,16 IE/ml ($n=16$) og

en gennemsnitlig eksponering svarende til 88 % af steady-state-niveauet. Steady-state opnås på behandlingens 2. dag.

Efter gentagen subkutan administration af 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt til raske forsøgspersoner nås steady-state på dag 2 med en gennemsnitlig eksponeringsratio, der er ca. 15 % højere end efter en enkelt dosis. Efter gentagen subkutan administration af 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt opnås steady-state mellem dag 3 og 4 med en gennemsnitlig eksponering, der er ca. 65 % højere end efter en enkelt dosis, og et gennemsnitligt maksimalt og minimalt anti-Xa-niveau på henholdsvis cirka 1,2 og 0,52 IE/ml.

Injektionsvolumen og dosiskoncentration i intervallet 100-200 mg/ml påvirker ikke de farmakokinetiske parametre hos raske forsøgspersoner.

Enoxaparin-natriums farmakokinetik synes at være lineær ved de anbefalede dosisintervaller.

Den intra- og inter-individuelle variabilitet er lav. Efter gentagen subkutan administration finder der ikke nogen akkumulation sted.

Efter subkutan administration er anti-IIa-aktiviteten i plasma ca. 10 gange lavere end anti-Xa-aktiviteten. Den gennemsnitlige maksimale anti-IIa-aktivitet i plasma ses ca. 3 til 4 timer efter subkutan injektion og når 0,13 IE/ml og 0,19 IE/ml efter gentagen administration af henholdsvis 100 IE/kg (1 mg/kg) to gange dagligt og 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt.

Fordeling

Fordelingsvolumen af enoxaparin-natriums anti-Xa-aktivitet er ca. 4,3 liter og tæt på det samme som blodvolumen.

Biotransformation

Enoxaparin-natrium metaboliseres hovedsageligt i leveren, hvor det nedbrydes til kemiske former med lavere molekylvægt og signifikant reduceret biologisk aktivitet som resultat af desulfatering og depolymerisering.

Elimination

Enoxaparin-natrium er et stof med lav clearance med en gennemsnitlig clearance af anti-Xa i plasma på 0,74 l/time efter intravenøs infusion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) over 6 timer. Eliminationen synes at være monofasisk med en halveringstid på ca. 5 timer efter en enkelt subkutan dosis til ca. 7 timer efter gentagen dosering.

Ca. 10 % af den administrerede dosis udskilles som aktive metabolitter renalt, og totalt udskilles 40 % af dosis renalt som aktive og ikke-aktive metabolitter.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er enoxaparin-natriums kinetiske profil ikke anderledes hos ældre personer med normal nyrefunktion sammenlignet med yngre personer. Men eftersom nyrefunktionen aftager med alderen, kan eliminationen af enoxaparin-natrium være reduceret hos ældre patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

I et studie udført med patienter med fremskreden cirrose, som blev behandlet med enoxaparin-natrium 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt, blev en reduktion af den maksimale anti-Xa-aktivitet associeret med en stigende sværhedsgrad af nedsat leverfunktion (vurderet ved hjælp af Child-Pugh-klassificering). Reduktionen skyldtes hovedsageligt et

mindsket ATIII-niveau som følge af nedsat ATIII-syntese hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er set et lineært forhold mellem plasma-clearance af anti-Xa og kreatinin-clearance ved steady-state, hvilket tyder på nedsat clearance af enoxaparinnatrium hos patienter med nedsat nyrefunktion. Efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt er eksponeringen (AUC) for anti-Xa ved steady-state marginalt øget ved let nedsat (kreatinin-clearance 50-80 ml/min.) og moderat nedsat (kreatinin-clearance 30-50 ml/min.) nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) er AUC ved steady-state signifikant øget med gennemsnitligt 65 % efter gentagne subkutane doser på 4.000 IE (40 mg) en gang dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse

Enoxaparinnatriums farmakokinetik var sammenlignelig med farmakokinetikken hos kontrolpopulationen efter en enkelt intravenøs dosis på 25 IE, 50 IE eller 100 IE/kg (0,25, 0,50 eller 1,0 mg/kg), dog var AUC to gange større end hos kontrolpopulationen.

Vægt

Efter gentagne subkutane doser på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gang dagligt er den gennemsnitlige AUC af anti-Xa-aktivitet ved steady-state marginalt højere hos svært overvægtige, raske forsøgspersoner (BMI 30-48 kg/m²) sammenlignet med ikke-overvægtige kontrolpersoner, mens det maksimale plasmaniveau ikke er øget. Ved subkutan dosering er der en lavere vægtjusteret clearance hos svært overvægtige forsøgspersoner.

Ved administration af ikke-vægtjusterede doser fandt man, at efter en enkelt subkutan dosis på 4.000 IE (40 mg) var eksponeringen for anti-Xa 52 % højere hos kvinder med lav vægt (< 45 kg) og 27 % højere hos mænd med lav vægt (< 57 kg) sammenlignet med normalvægtige kontrolpersoner (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der blev ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem enoxaparinnatrium og trombolytika ved samtidig administration.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Udover enoxaparinnatriums antikoagulerende virkninger var der ikke evidens for negative virkninger ved 15 mg/kg/dag subkutan i 13 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og hunde eller i 26 uger lange toksicitetsstudier hos rotter og aber ved 10 mg/kg/dag subkutan og intravenøst.

Enoxaparinnatrium var ikke mutagent i *in vitro*-test, inklusive Ames test, fremadmutations-test i muselymfomceller og viste ikke klastogen aktivitet i *in vitro* kromosomaberrations-test i humane lymfocytter eller i *in vivo* kromosomaberrationstest i knoglemarv hos rotter.

Studier udført hos drægtige rotter og kaniner ved subkutane doser af enoxaparinnatrium på op til 30 mg/kg/dag viste ingen evidens for teratogene virkninger eller føtotoxicitet. Det er påvist, at enoxaparinnatrium ikke påvirker fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved subkutane doser på op til 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

- 6.1 Hjælpestoffer**
Vand til injektionsvæsker.
- 6.2 Uforligeligheder**
Subkutan injektion
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.
- I.v.-(bolus) injektion (kun for indikationen akut STEMI):
Enoxaparin natrium kan administreres sikkert med 0,9 % natriumchlorid- og 5 % glucose-injektionsvæske (se pkt. 4.2).
- 6.3 Opbevaringstid**
3 år.
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.
- 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**
Injektionsvæske, opløsning, i fyldte sprøjter af type I-glas med prop af chlorobutylgummi og injektionskanyler og med eller uden automatisk sikkerhedsanordning.
Fyldte sprøjter opbevares i plastbakker og kartonæsker.
- Enoxaparin "Becat" 2.000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**
0,2 ml injektionsvæske, opløsning, i en 0,5 ml fyldt sprøjte uden graduering.
Pakningsstørrelser med 2, 6, 10, 20 og 50 sprøjter.
- Enoxaparin "Becat" 4.000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**
0,4 ml injektionsvæske, opløsning, i en 0,5 ml fyldt sprøjte uden graduering.
Pakningsstørrelser med 2, 6, 10, 20, 30 og 50 sprøjter.
- Enoxaparin "Becat" 6.000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**
0,6 ml injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml gradueret fyldt sprøjte. Pakningsstørrelser med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 sprøjter.
- Enoxaparin "Becat" 8.000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**
0,8 ml injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml gradueret fyldt sprøjte. Pakningsstørrelser med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 sprøjter.
- Enoxaparin "Becat" 10.000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**
1 ml injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml gradueret fyldt sprøjte. Pakningsstørrelser med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 og 50 sprøjter.
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.
- 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**
Den fyldte sprøjte er klar til omgående brug (se pkt. 4.2).
På sprøjter med sikkerhedsanordningssystem skal kanylen vendes væk fra brugeren og andre personer i nærheden. Sikkerhedssystemet aktiveres ved at trykke fast på stemplet. Beskyttelsesmuffen dækker automatisk kanylen og afgiver et hørbart klik, der bekræfter, at anordningen er aktiveret.
Sprøjter fyldt med Enoxaparin "Becat" er beholdere med én enkelt dosis. Eventuelt ubrugt produkt skal kasseres.

Se udløbsdatoen på pakningen eller på sprøjten. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet. Kontrollér, at sprøjten er ubeskadiget, og at produktet er en klar opløsning uden partikler. Hvis sprøjten er beskadiget, eller produktet ikke er klart, skal en anden sprøjte anvendes.

Sprøjten (inkl. kanyler) skal straks kasseres i nærmeste kanyleboks. Boksen skal lukkes tæt og anbringes utilgængeligt for børn.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

20 mg: 59805

40 mg: 59804

60 mg: 59803

80 mg: 59802

100 mg: 54727

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

23. april 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. april 2025