

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Enoxaparin Becat 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Enoxaparin Becat 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Enoxaparin Becat 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Enoxaparin Becat 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Enoxaparin Becat 10 000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*2 000 IE (20 mg)/0,2 ml*

En förfylld spruta innehåller 2 000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 20 mg) enoxaparinatrium i 0,2 ml vatten för injektionsvätskor.

*4 000 IE (40 mg)/0,4 ml*

En förfylld spruta innehåller 4 000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 40 mg) enoxaparinatrium i 0,4 ml vatten för injektionsvätskor.

*6 000 IE (60 mg)/0,6 ml*

En förfylld spruta innehåller 6 000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 60 mg) enoxaparinatrium i 0,6 ml vatten för injektionsvätskor.

*8 000 IE (80 mg)/0,8 ml*

En förfylld spruta innehåller 8 000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 80 mg) enoxaparinatrium i 0,8 ml vatten för injektionsvätskor.

*10 000 IE (100 mg)/1,0 ml*

En förfylld spruta innehåller 10 000 IE anti-Xa aktivitet (motsvarande 100 mg) enoxaparinatrium i 1,0 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Enoxaparinatrium är en biologisk substans framställt genom alkalisk depolymerisering av heparinbensylester utvunnet ur svintarmslemhinna.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (Injektion)  
Klar, färglös till svagt gul lösning.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Enoxaparin Becat är avsett för vuxna patienter för:

- Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism, särskilt till patienter som genomgår ortopedisk, allmän eller cancerkirurgi.
- Profylax till patienter med ökad risk för venös tromboembolism med akuta sjukdomstillstånd som t.ex. akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarlig infektion eller reumatologiska sjukdomar samt med nedsatt mobilitet.
- Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) i de fall trombolytisk behandling eller kirurgi av lungemboli inte är aktuell.
- Förlängd behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och profylax mot recidiverande DVT och LE hos patienter med aktiv cancer.
- Trombosprofylax vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.
- Akut kranskärlsjukdom:
  - o Behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) i kombination med oral acetylsalicylsyra.
  - o Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), inkluderat patienter som behandlas medicinskt eller med koronarangioplastik (PCI).

## 4.2 Dosering och administreringssätt

### Dosering

#### *Profylax till kirurgipatienter med måttlig eller hög risk för venös tromboembolism*

Individuell patientrisk för tromboembolism kan utvärderas med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell.

- Hos patienter med måttlig risk för tromboembolism är rekommenderad dos 2 000 IE (20 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion. Preoperativ behandling (2 timmar före kirurgi) med 2 000 IE (20 mg) enoxaparinatrium har visat sig effektiv och säker hos kirurgipatienter med måttlig risk.  
Hos patienter med måttlig risk ska behandlingen fortgå i minst 7 till 10 dagar oberoende av hur patienten återhämtar sig (t.ex. mobiliseras). Fortsatt profylaxbehandlingen tills mobiliteten inte längre är signifikant nedsatt.
- Hos patienter med hög risk för tromboembolism är rekommenderad dos 4 000 IE (40 mg) enoxaparinatrium en gång dagligen som subkutan injektion, vilken helst ska påbörjas 12 timmar före operation. Om det finns behov av enoxaparinatrium som preoperativt profylax tidigare än 12 timmar före operation (t.ex. högriskpatienter som väntar på olika typer av ortopedkirurgi) bör inte den sista injektionen administreras senare än 12 timmar före operation och återupptas 12 timmar efter operation.
  - o För patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fem veckor.
  - o För patienter med hög risk för venös tromboembolism (VTE) och som genomgår buk- och höftkirurgi mot cancer rekommenderas förlängd trombosprofylax i upp till fyra veckor.

#### *Profylax mot venös tromboembolism till immobiliserade patienter*

Rekommenderad dos av enoxaparinatrium är 4 000 IE (40 mg), som subkutan injektion en gång dagligen, under minst 6-14 dagar oberoende av hur patienten mobiliseras. Nyttan med längre behandling än 14 dagar har inte fastställts.

#### *Behandling av djup ventrombos och lungemboli*

Enoxaparinatrium kan ges subkutant en gång dagligen i dosen 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller som två injektioner dagligen i dosen 100 IE/kg (1 mg/kg).

Doseringsförfarandet väljs av läkaren och baseras på en individuell bedömning som omfattar utvärdering av tromboembolisk risk samt risk för blödning. Endosförfarandet med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen ska användas för okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återfall. Tvådosförfarande, med dosen 100 IE/kg

(1 mg/kg) 2 gånger per dygn, rekommenderas för alla andra patienter såsom patienter med fetma, symtomatisk lungemboli, cancer, återfall av venös tromboembolism samt proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingen med enoxaparinnatrium bör fortsätta under i genomsnitt ca 10 dagar. Oral terapi med antikoagulantia ska påbörjas när så är lämpligt (se ”byte mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia” i slutet av avsnitt 4.2).

Inför förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli samt profylax mot recidiv hos patienter med aktiv cancer ska läkaren noga utvärdera den individuella tromboembolism- och blödningsrisken hos patienten.

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant två gånger dagligen i 5 till 10 dagar, följt av 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen i upp till 6 månader. Nyttan av fortsatt terapi med antikoagulantia bör utvärderas efter 6 månaders behandling

#### *Trombosprofylax vid hemodialys*

Rekommenderad dos är 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium.

Hos dialyspatienter med hög blödningsrisk bör dosen minskas till 50 IE/kg (0,5 mg/kg) vid dubbel kärltillgång alternativt 75 IE/kg (0,75 mg/kg) vid enkel kärltillgång.

Vid hemodialys ska enoxaparinnatrium injiceras i den arteriella delen av kretsloppet som bolusdos i början av dialysperioden. Denna dos är vanligen tillräcklig för 4 timmars hemodialys. Om fibrin bildas, t.ex. efter en dialysperiod som är längre än vanligt, rekommenderas en ny injektion med 50 IE till 100 IE/kg (0,5-1 mg/kg).

Data saknas för användning av enoxaparinnatrium som profylax och behandling under pågående hemodialys.

#### *Akut kranskärslssjukdom: Behandling av instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt och akut STEMI*

- För behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI), rekommenderas 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium subkutant var 12:e timme, i kombination med trombolytisk behandling. Behandlingen bör fortsätta i minst 2 dagar tills ett kliniskt stabilt tillstånd uppnåtts. Vanlig behandlingstid är 2-8 dagar.

Oavsett behandlingsstrategi rekommenderas acetylsalicylsyra till alla patienter, för vilka kontraindikation inte föreligger, som initial oral laddningsdos om 150-300 mg (till acetylsalicylsyranaiiva patienter) och fortsatt långtidsbehandling med en underhållsdos om 75-325 mg/dag.

- För behandling av akut STEMI rekommenderas en intravenös bolusdos om 3 000 IE (30 mg) enoxaparinnatrium plus 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme (maximalt 10 000 IE (100 mg) för vardera av de första två subkutana doserna). Lämplig antitrombolytisk behandling såsom oral acetylsalicylsyra (75 mg till 325 mg en gång dagligen) bör ges samtidigt om inte kontraindikation föreligger. Rekommenderad behandlingstid är 8 dagar eller tills patienten skrivs ut från sjukhuset, vilket som inträffar först. Vid administrering tillsammans med trombolytika (fibrin- eller icke-fibrinspecifika) bör enoxaparinnatrium ges mellan 15 minuter före och 30 minuter efter start av fibrinolytisk behandling.
  - För dosering hos patienter  $\geq 75$  år, se avsnitt ”Äldre”.
  - För patienter som behandlas med koronarangioplastik (PCI): Om den senaste subkutana administreringen av enoxaparinnatrium gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning, behövs ingen ytterligare dos. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning, bör 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras som intravenös bolusdos.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för enoxaparinnatrium för barn har inte fastställts.

### Äldre

För alla indikationer förutom akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) är dosreduktion inte nödvändig för äldre patienter såvida njurfunktionen inte är nedsatt (se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4). Intravenös bolusdos ska inte användas initialt till äldre patienter  $\geq 75$  år med akut hjärtinfarkt med ST-höjning. Doseringen bör initieras med 75 IE/kg (0,75 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme (maximalt 7 500 IE (75 mg) för var och en av de första två subkutana doserna följt av 75 IE/kg (0,75 mg/kg) subkutant för återstående doser). För dosering till äldre med nedsatt njurfunktion, se nedan "nedsatt njurfunktion" samt avsnitt 4.4.

### Nedsatt leverfunktion

Då kliniska data är begränsade hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1 och 5.2) bör försiktighet iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

### Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)

- Svårt nedsatt njurfunktion  
Enoxaparin natrium rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance  $< 15$  ml/min) eftersom data saknas för denna patientgrupp bortsett från vid tromboprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Doseringstabell för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min):

| Indikation                                                                           | Doseringsanvisning                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profylax av venös tromboembolism                                                     | 2 000 IE (20 mg) s.c. en gång dagligen                                                                                                    |
| Behandling av djup ventrombos och lungemboli                                         | 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen                                                                                      |
| Förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer | 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen                                                                                      |
| Behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt                            | 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. en gång dagligen                                                                                      |
| Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter under 75 år)       | 1 x 3 000 IE (30 mg) i.v. bolusdos plus 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme. |
| Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) (patienter över 75 år)        | Ingen i.v. initial bolusdos, 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. och sedan 100 IE/kg (1 mg/kg) kroppsvikt s.c. var 24:e timme.            |

De rekommenderade dosjusteringarna ska inte användas vid indikationen för hemodialys.

- Måttligt till milt nedsatt njurfunktion  
Trots att ingen dosjustering rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och milt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion bör dessa patienter övervakas noggrant.

### Administreringssätt

Enoxaparin Becat ska inte ges intramuskulärt.

Enoxaparin natrium ska ges som subkutan injektion vid postoperativt profylax mot venös tromboembolism, behandling av djup ventrombos och lungemboli, förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer, behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt.

- Vid akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) ska behandling inledas med en intravenös bolusdos omedelbart följt av en subkutan injektion.
- Vid profylax mot trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys ska administrering ske via den arteriella linjen av en dialyskrets.

De förfyllda engångssprutorna är klara för omedelbar användning.

- Subkutan injektionsteknik:

Injektionen ska helst göras när patienten ligger ner. Enoxaparinatrium administreras via djup subkutan injektion.

För att undvika förlust av läkemedel vid användning av förfyllda sprutor, skjut inte ut luftbubblan från sprutan före injektion. När läkemedelsmängden som ska injiceras behöver justeras till patientens kroppsvikt, ställ in volymen genom att använda de förfyllda, graderade sprutorna och kassera överskottsvolymen före injektion. Vänligen uppmärksamma att det i vissa fall inte är möjligt att ställa in exakt dos pga. av hur sprutorna är graderade, avrunda i dessa fall uppåt till närmsta gradering.

Administreringen bör alterneras mellan vänster och höger anterolateral eller posterolateral bukvägg.

Hela nålen ska föras in vertikalt i hudvecket som hålls varsamt mellan tummen och pekfingeret. Släpp inte taget om hudvecket förrän injektionen är fullständig. Gnugga inte injektionsstället efter administrering.

Förfyllda sprutor som är försedda med ett automatiskt säkerhetssystem: Säkerhetssystemet utlöses vid slutet av injektionen (se instruktioner i avsnitt 6.6).

Vid självadministrering bör patienten rådas att följa instruktionerna i bipacksedeln som finns i läkemedelsförpackningen.

- Intravenös (bolus) injektion (endast för indikationen för akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI): För akut STEMI ska behandlingen inledas med en intravenös bolusinjektion som omedelbart följs av en subkutan injektion.

Enoxaparinatrium ska administreras genom en intravenös infart. Läkemedlet ska inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel. För att undvika eventuell blandning av enoxaparinatrium och andra läkemedel bör vald intravenös ingång spolas med en tillräcklig mängd saltlösning eller glukoslösning före och efter i.v. bolusadministrering av enoxaparinatrium för att rensa läkemedelsporten. Enoxaparinatrium kan administreras säkert tillsammans med fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos i vatten 50 mg/ml (5 %).

- o Inledande bolusdos 3 000 IE (30 mg)

Vid den inledande bolusdosen om 3 000 IE (30 mg), som ges med hjälp av en enoxaparinatrium-graderad förfylld spruta, spruta ut överskottsvolymen för att behålla endast 3 000 IE (30 mg) i sprutan. Dosen om 3 000 IE (30 mg) kan sedan injiceras direkt in i den intravenösa infarten.

- o Ytterligare bolusdos vid PCI när den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgning
- För patienter som genomgår PCI ska en ytterligare intravenös bolusdos om 30 IE/kg (0,3 mg/kg) administreras om den senaste subkutana dosen gavs mer än 8 timmar före ballongvidgningen.

För att säkerställa korrekt mängd av den lilla volym som skall injiceras bör läkemedlet spädas ut till 300 IE/ml (3 mg/ml).

För att med hjälp av en 6000 IE (60 mg) förfylld spruta, erhålla en lösning med koncentrationen 300 IE/ml (3 mg/ml) rekommenderas användning av en 50 ml infusionspåse (dvs. med antingen fysiologisk saltlösning

9 mg/ml (0,9 %) eller glukos i vatten 50 mg/ml (5 % )) enligt följande:

Dra upp 30 ml ur infusionspåsen med en spruta och kassera lösningen. Injicera hela den förfyllda sprutans innehåll (6 000 IE (60 mg)) i påsen, där 20 ml lösning nu finns kvar. Blanda innehållet i påsen försiktigt. Dra upp den volym av den utspädda lösningen som patienten behöver med hjälp av en spruta för administrering in i den intravenösa infarten.

När spädningen är slutförd, kan volymen som ska injiceras beräknas med hjälp av följande formel [Volym utspädd lösning (ml) = Patientvikt (kg) x 0,1] eller med hjälp av tabellen nedan. Utspädningen ska göras omedelbart före användning.

Volym att injicera genom den intravenösa infarten efter utspädning vid koncentration 300 IE (3 mg)/ml:

| <b>Vikt</b> | <b>Erfordrad dos<br/>30 IE/kg (0,3 mg/kg)</b> |           | <b>Volym att injicera efter<br/>spädning till den slutliga<br/>koncentrationen 300 IE<br/>(3 mg) / ml</b> |
|-------------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>kg</b>   | <b>IE</b>                                     | <b>mg</b> | <b>ml</b>                                                                                                 |
| 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                                                                                                        |

- Injektion i den arteriella linjen

För att förebygga trombosbildning i den extrakorporeala cirkulationen under hemodialys administreras läkemedlet genom den arteriella delen av en dialyskrets.

Växla mellan enoxaparinnatrium och orala antikoagulantia

- Växla mellan enoxaparinnatrium och vitamin K-antagonister

Klinisk övervakning och laborietester (protrombintid uttryckt som International Normalized Ratio (INR)) måste intensifieras för att övervaka effekterna av vitamin K-antagonister.

Då det tar en viss tid innan vitamin K-antagonister når sin maximala effekt bör enoxaparinnatriumbehandlingen fortsätta med en konstant dos under så lång tid som krävs för att upprätthålla INR inom det önskade terapeutiska intervallet för indikationen i två på varandra följande tester.

För patienter som redan behandlas med vitamin K-antagonister bör behandlingen avbrytas och den första dosen av enoxaparinnatrium ges när INR har sjunkit under det terapeutiska intervallet.

- *Växla mellan enoxaparinnatrium och direktverkande orala antikoagulantia (NOAK)*

För patienter som redan står på enoxaparinnatrium, sätt ut enoxaparinnatrium och starta behandling med NOAK 0 till 2 timmar före tidpunkten då nästa planerade administrering av enoxaparinnatrium skulle ske, enligt anvisningarna för NOAK.

För patienter som redan står på NOAK, bör den första enoxaparinnatriumdosen ges vid den tidpunkt då nästa NOAK-dos skulle tas.

#### *Administrering vid spinal- eller epiduralanestesi eller vid lumbalpunktion*

Noggrann neurologisk övervakning rekommenderas i de fall läkaren beslutar att ge antikoagulerande i samband med epidural- eller spinal anestesi/smärtlindring eller i samband med lumbalpunktion, på grund av risken för neuroaxialt hematoma (se avsnitt 4.4).

- *Vid profylaktiska doser*

Mellan den sista injektionen av enoxaparinnatrium i profylaktisk dos och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 12 timmar avsättas.

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande fördröjning om minst 12 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling, till åtminstone 24 timmar, av tidsintervallet mellan punktion och kateterisering ske.

Den 2 timmar preoperativa inledande behandlingen med 2 000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium är inte kompatibel med neuroaxial anestesi.

- *Vid doser som används för behandling*

Mellan den sista injektionen av enoxaparinnatrium och isättning av nål eller kateter ska ett punktionsfritt intervall på minst 24 timmar avsättas (se även avsnitt 4.3).

Vid kontinuerliga metoder bör en motsvarande tidsfördröjning om minst 24 timmar observeras innan katetern tas bort.

För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min bör en fördubbling av tidsintervallet, till åtminstone 48 timmar, mellan punktion och kateterplacering övervägas.

För att tillåta tillräcklig fördröjning före kateterisättning eller borttagande bör patienter som får två dagliga doser (dvs. 75 IE/kg (0,75 mg/kg) två gånger dagligen eller 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen) hoppa över den andra enoxaparinnatriumdosen.

Vid dessa tidpunkter är anti-Xa nivåerna fortfarande detekterbara vilket innebär att dessa fördröjningar inte är någon garanti för att neuroaxialt hematoma kommer att kunna undvikas.

Överväg likaledes inte att använda enoxaparinnatrium förrän tidigast 4 timmar efter spinal- eller epiduralpunktion eller 4 timmar efter det att katetern har avlägsnats. Tidsfördröjningen måste grunda sig på en risk-nytta bedömning som både tar hänsyn till risken för trombos och risken för blödning under behandlingen, liksom patientens egna riskfaktorer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Enoxaparinnatrium är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot enoxaparinnatrium, heparin eller dess derivat, inklusive andra lågmolekylära hepariner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller i närvaro av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).

- Aktiv kliniskt signifikant blödning samt tillstånd som innebär en hög risk för blödning, inklusive en nylig hjärnblödning, magsår, förekomst av malign tumör med hög risk för blödning, nyligen genomgången operation av hjärna, centrala nervsystemet eller ögon, känd eller misstänkt esofagusvaricie, kärlmissbildningar, vaskulärt aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinnatrium använts för behandling under de föregående 24 timmarna (se avsnitt 4.4).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

- *Spårbarhet*

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

- *Allmänt*

Olika lågmolekylära hepariner bör inte användas omväxlande med varandra (enhet för enhet), eftersom de skiljer sig åt när det gäller tillverkningsprocess, molekylvikter, specifika anti-Xa aktiviteter och anti-IIa aktiviteter, enheter, dosering och klinisk säkerhet och effekt. Detta medför skillnader i farmakokinetiska och därmed sammanhängande biologiska aktiviteter (t.ex. antitrombinaktivitet och trombocytinteraktioner). Man måste därför ta hänsyn till och noga följa de anvisningar som gäller varje enskild produkt.

- *Tidigare heparininducerad trombocytopeni (> 100 dagar)*

Användning av enoxaparinnatrium är kontraindicerat hos patienter som drabbats av antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni (HIT) under de senaste 100 dagarna eller som har cirkulerande antikroppar (se avsnitt 4.3).

Cirkulerande antikroppar kan finnas kvar under flera år.

Enoxaparinnatrium ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare (> 100 dagar) heparininducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar. Beslutet att använda enoxaparinnatrium i ett sådant fall ska tas först efter en noggrann nytta-riskbedömning och efter att andra, icke-heparinbehandlingar har övervägts (t.ex. danaparoidnatrium eller lepirudin).

- *Kontroll av trombocyter*

Hos cancerpatienter med ett trombocytvärde under 80 g/l, bör antikoagulantia endast ges efter noga övervägande i varje enskilt fall, och noggrann övervakning rekommenderas.

Risk för antikroppsöverförd heparininducerad trombocytopeni föreligger även med lågmolekylära hepariner. Om trombocytopeni skulle uppstå sker detta vanligtvis mellan det 5:e och 21:a dygnet efter insättandet av enoxaparinnatriumbehandlingen.

Risken för HIT är högre hos postoperativa patienter, främst efter hjärtkirurgi samt hos cancerpatienter. Därför rekommenderas kontroll av trombocytvärdet innan behandling med enoxaparinnatrium påbörjas och därefter regelbundet under behandlingen. Trombocytvärdet ska också mätas om det finns kliniska symtom som tyder på HIT (en ny episod av arteriell och/eller venös tromboembolism, smärtsamma hudförändringar vid injektionsstället, någon allergisk eller anafylaktisk reaktion på behandlingen). Patienterna måste vara medvetna om att dessa symtom kan uppstå och att de i så fall ska kontakta öppenvården. I praktiken, om en bekräftad signifikant minskning av trombocytantalet har observerats (30 till 50 % av det ursprungliga värdet), måste enoxaparinnatriumbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten ges en annan icke-heparin, antikoagulantibehandling.

- *Blödning*

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå var som helst. Om blödning uppstår, bör orsaken till blödningen undersökas och lämplig behandling inledas.

Enoxaparinnatrium, liksom all annan antikoagulantibehandling, bör användas med försiktighet vid tillstånd med ökad blödningsrisk såsom:



- nedsatt hemostas
- tidigare magsår
- nyligen genomgången ischemisk stroke
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- nyligen inträffad diabetesretinopati
- nerv- eller ögonkirurgi
- samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.5).

- *Laboratoriekontroller*

Vid profylaktiska doser av ventrombos påverkas inte blödningstiden eller vedertagna koagulationsanalyser signifikant av enoxaparinatrium. Inte heller trombocyttaggregation eller fibrinogenbindningen till trombocyter påverkas. Vid höga doser kan ökning av APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) och ACT ("activated clotting time") förekomma. Ökning av APTT och ACT är inte linjärt korrelerade till en ökning av enoxaparinatriums antitrombosaktivitet och är därför olämpliga och otillförlitliga att använda för monitorering av enoxaparinatriumaktivitet.

### *Spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion*

Spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion får inte utföras inom 24 timmar efter administrering av terapeutiska doser av enoxaparinatrium (se även avsnitt 4.3).

Fall av neuroaxialt hematoma har rapporterats vid användning av enoxaparinatrium i samband med spinal/epidural-anestesi eller spinal punktion, vilket kan leda till långvarig eller permanent förlamning. Detta är sällsynt vid doser på 4 000 IE (40 mg) dagligen eller lägre. Risken ökar om epiduralkatetern kvarliggert postoperativt eller vid samtidig behandling med andra läkemedel som påverkar hemostasen (t.ex. NSAID-preparat). Risken tycks också öka vid upprepad punktion eller skada vid punktion eller hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av spinalkirurgi eller ryggradsmissbildning.

För att reducera den potentiella blödningsrisken associerad med samtidig användning av enoxaparinatrium och epidural- eller spinalanestesi/analgesi eller lumbalpunktion bör läkemedlets farmakokinetiska profil tas i beaktande (se avsnitt 5.2). Insättning och avlägsnande av katetern bör ske när den antikoagulerande effekten av enoxaparinatrium är låg. Den exakta tidpunkten för att erhålla en tillräckligt låg antikoagulerande effekt hos varje patient är dock inte känd. För patienter med kreatininclearance 15-30 ml/min behöver ytterligare överväganden göras eftersom elimineringen av enoxaparinatrium är fördröjd (se avsnitt 4.2).

Om antikoagulantia ges i samband med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion måste patienten övervakas noggrant och följas med avseende på kliniska tecken och symtom på försämrat neurologiskt status såsom värk längs ryggens mittlinje, känsel- och motoriskt bortfall (domningar eller svaghet i benen), tarm- och/eller blåddysfunktion. Patienter bör uppmanas att söka läkare omedelbart vid något av ovan nämnda symtom. Vid tecken eller symtom på spinalt hematoma ska diagnostisering ske omedelbart och behandling sättas in. Det bör övervägas om spinal dekompression skall ingå i behandlingen, även om denna behandling inte alltid förhindrar eller botar neurologiska följsjukdomar.

- *Hudnekros/kutan vaskulit*

Hudnekros och kutan vaskulit har rapporterats med lågmolekylära hepariner och bör leda till snabb utsättning.

- *Koronarangioplastik*

För att minimera risken för blödning efter kärlinstrumentering vid behandlingen av instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI) och akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI), bör man noggrant följa de rekommenderade intervallen mellan enoxaparinatriumdoser. Det är viktigt att hemostas uppnås vid punktionsstället efter PCI. I det fall en tillslutningssanordning används kan höljet tas bort omedelbart. Vid användning av manuell kompression bör höljet tas bort 6 timmar efter den sista i.v./s.c. enoxaparinatriuminjektionen. Om enoxaparinatriumbehandlingen ska fortsätta, bör nästa planerade dos ges

tidigast sex till åtta timmar efter borttagande av höljet. Injektionsstället bör övervakas med hänsyn till tecken på blödning eller hematom.

- *Akut infektiös endokardit*

Användning av heparin rekommenderas vanligen inte till patienter med akut infektiös endokardit på grund av risken för hjärnblödning. Om sådan användning anses absolut nödvändig, ska beslutet tas först efter en noggrann, individuell nytta-riskbedömning.

- *Hjärtklaffsprotres*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos patienter med hjärtklaffsprotres har ej studerats tillräckligt. Enstaka fall av hjärtklaffstromboser har rapporterats hos patienter med hjärtklaffsprotres när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Andra samtidigt förekommande faktorer, inklusive underliggande sjukdom och otillräcklig klinisk data, begränsar utvärderingen av dessa fall. En del av fallen gällde gravida kvinnor hos vilka trombos ledde till moderns och fostrets död.

- *Gravida kvinnor med hjärtklaffsprotres*

Användning av enoxaparinnatrium för att förebygga tromboembolism hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotres har ej studerats tillräckligt. I en klinisk studie på gravida kvinnor med hjärtklaffsprotres där enoxaparinnatrium gavs (100 IE/kg (1 mg/kg) 2 gånger per dygn) för att minska risken för tromboembolism utvecklade 2 av 8 kvinnor tromboser som blockerade klaffarna vilket resulterade i att patienterna och fostren avled. Enstaka biverkningsrapporteringar har gjorts på hjärtklaffstrombos hos gravida kvinnor med hjärtklaffsprotres när dessa fått enoxaparinnatrium som förebyggande mot tromboembolism. Risken för tromboembolism hos kvinnor med hjärtklaffsprotres är ökad under graviditeten.

- *Äldre*

Ingen ökad risk för blödning observerades hos äldre vid profylaktisk behandlingsregim. Äldre patienter, speciellt från 80 år och äldre, har en ökad risk för blödningskomplikationer med terapeutiska dosregimer. Noggrann klinisk monitorering är tillrådlig och dosreducering bör övervägas för patienter som är äldre än 75 år och som behandlas för hjärtinfarkt med ST-höjning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

- *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är exponeringen för enoxaparinnatrium ökad, vilket ökar blödningsrisken. Hos dessa patienter är noggrann monitorering tillrådlig och laboratoriemässig övervakning genom anti-Xa aktivitetmätning bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Enoxaparinnatrium rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min) eftersom data för denna patientgrupp saknas bortsett från vid trombosprofylaktisk behandling vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys.

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) är exponeringen signifikant större och dosjustering rekommenderad för terapeutisk och profylaktisk dosregim (se avsnitt 4.2).

Ingen dosreduktion rekommenderas för måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) och mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) nedsatt njurfunktion.

- *Nedsatt leverfunktion*

Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga. ökad potential för blödning. Dosjustering baserat på monitorering av anti-Xa-nivåer är opålitligt hos patienter med levercirros och rekommenderas inte (se avsnitt 5.2).

- *Låg vikt*

En ökad exponering av enoxaparinnatrium vid profylaktiska doser (icke-viktjusterade) har observerats hos personer med låg vikt (kvinnor <45 kg, män <57 kg), vilket kan resultera i ökad risk för blödning. Därför

rekommenderas noggrann kontroll av dessa patientgrupper (se avsnitt 5.2).

- *Feta patienter*

Feta patienter löper en större risk att drabbas av tromboembolism. Säkerhet och effekt av profylaktiska doser hos feta patienter (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) har inte kunnat fastställas och det finns ingen konsensus för dosjustering. Dessa patienter ska observeras noggrant för tecken och symtom på tromboembolism.

- *Hyperkalemi*

Heparin kan undertrycka binjurarnas utsöndring av aldosteron vilket kan leda till hyperkalemi (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med diabetes mellitus, kronisk njursvikt eller föreliggande metabol acidosis och som använder läkemedel som kan öka kaliumhalten (se avsnitt 4.5). Plasmakalium bör kontrolleras regelbundet, särskilt hos riskpatienter.

#### Akut generaliserad exantematös pustulos

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats med okänd frekvens i samband med enoxaparinbehandling. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom och monitoreras noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder, bör enoxaparin omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas (såsom lämpligt).

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Samtidig användning rekommenderas inte:

- *Läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4)*

Om inte strikt indikation föreligger ska samtidig behandling med läkemedel som påverkar hemostatiska funktioner sättas ut innan behandling med enoxaparin natrium inleds. Om kombination inte kan undvikas bör enoxaparin natriumbehandlingen följas noga med klinisk övervakning och laboratoriekontroller. Detta omfattar följande läkemedel:

- Systemiska salicylater, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och NSAID-preparat (inklusive ketorolak)
- Andra trombolytika (t.ex. alteplas, reteplas, streptokinas, tenekteplas, urokinas) och antikoagulantia (se avsnitt 4.2).

#### Samtidig användning ska ske med försiktighet

Följande läkemedel kan administreras med försiktighet samtidigt med enoxaparin natrium:

- *Andra läkemedel som påverkar hemostasen, såsom:*
  - Trombocytaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra som används i aggregationshämmande dos (hjärtskyddande), klopido-rel, tiklopidin och glykoprotein IIb/IIIa-antagonister som ges vid akut kranskärlssjukdom, på grund av risken för blödningar.
  - Dextran 40.
  - Systemiska glukokortikoider.
- *Läkemedel som ökar kaliumnivåerna:*

Läkemedel som ökar serumkaliumnivåerna kan administreras samtidigt med enoxaparin natrium under noggrann klinisk övervakning och laboratoriekontroller (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

På människa finns inga belägg för att enoxaparin passerar över placentabarriären under graviditetens andra och tredje trimester. Det finns ingen information tillgänglig beträffande första trimestern.

Djurstudier har inte påvisat några tecken på fetotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Data från djur visar att passagen av enoxaparin över moderkakan till fostret är minimal.

Enoxaparin natrium bör endast användas under graviditet efter särskilt övervägande av läkaren.

Gravida kvinnor som får enoxaparin natrium bör övervakas noggrant beträffande tecken på blödning eller överdriven antikoagulation och bör varnas för blödningsrisk. Sammantaget tyder data på att det inte finns några evidens för en ökad blödningsrisk, trombocytopeni eller osteoporos hos gravida jämfört med icke-gravida kvinnor, förutom den risk som observerats hos gravida kvinnor med hjärtklaffprotes (se avsnitt 4.4).

Utsättning av enoxaparin natriumbehandling rekommenderas i de fall epidural anestesi planeras (se avsnitt 4.4).

#### Amning

Det är inte känt om oförändrat enoxaparin utsöndras i human modersmjölk. Hos digivande råttor är mängden enoxaparin och dess metaboliter som passerar över i mjölken mycket låg. Absorption av enoxaparin natrium via peroralt intag är osannolikt. Enoxaparin Becat kan användas under amning.

#### Fertilitet

Det saknas kliniska data för enoxaparin natriums inverkan beträffande fertilitet. Djurstudier visade ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Enoxaparin natrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Enoxaparin natrium har utvärderats hos mer än 15 000 patienter, som fick enoxaparin natrium i kliniska prövningar. Dessa omfattar 1776 patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, som fick profylax mot djup ventrombos efter ortopedisk kirurgi eller bukkirurgi, 1169 medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet, som fick profylax mot djup ventrombos, 559 patienter som behandlades för djup ventrombos med eller utan lungemboli, 1578 patienter som behandlades för instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt samt 10 176 patienter som behandlades för akut hjärtinfarkt med ST-höjning.

Dosen av enoxaparin natrium varierade beroende på indikation. Enoxaparin natriumdosen var 4000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen vid profylax av djup ventrombos efter kirurgi eller hos medicinskt akut sjuka patienter med mycket begränsad rörlighet. Vid behandling av djup ventrombos (DVT) med eller utan lungemboli (LE), erhöll patienterna 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparin natrium subkutant var 12:e timme eller 150 IE/kg (1,5 mg/kg) subkutant en gång dagligen. I kliniska studier för behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt var doserna 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme och i kliniska studier för behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning var enoxaparin natriumdosen 3 000 IE (30 mg) intravenöst som en bolusdos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutant var 12:e timme.

I kliniska studier var blödning, trombocytopeni, och trombocytos de vanligaste rapporterade reaktionerna (se avsnitt 4.4 och Beskrivning av utvalda biverkningar nedan).

Enoxaparin's säkerhetsprofil vid förlängd behandling av djup ventrombos och lungemboli hos patienter med aktiv cancer liknar säkerhetsprofilen vid behandling av djup ventrombos och lungemboli.

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med enoxaparin (se avsnitt 4.4).

#### Biverkningstabell

Biverkningar som observerades i kliniska studier och de som rapporterats efter det att läkemedlet marknadsförts (\* avser biverkningar beskrivna efter marknadsintroduktionen) presenteras nedan:

Frekvenserna anges enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

#### *Blodet och lymfsystemet*

- Vanliga: Blödning, blödningsanemi\*, trombocytopeni, trombocytos
- Sällsynta: Eosinofili\*
- Sällsynta: Fall av immunoallergisk trombocytopeni med trombos. I några fall komplicerades tromboserna av organinfarkt eller ischemi i en extremitet (se avsnitt 4.4).

#### *Immunsystemet*

- Vanliga: Allergisk reaktion
- Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion inklusive chock\*

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

- Vanliga: Huvudvärk\*

#### *Blodkärl*

- Sällsynta: Spinalt hematom\* (eller neuroaxialt hematom). Dessa reaktioner har givit upphov till neurologiska skador av varierande grad inkluderande långvarig eller permanent förlamning (se avsnitt 4.4).

#### *Lever och gallvägar*

- Mycket vanliga: Förhöjda leverenzymmer (huvudsakligen transaminaser)  $> 3$  gånger över den övre gränsen för normalvärdet
- Mindre vanliga: Hepatocellulär leverskada\*
- Sällsynta: Kolestatisk leverskada\*

#### *Hud och subkutan vävnad*

- Vanliga: Urtikaria, hudklåda, erytem
- Mindre vanliga: Bullös dermatit
- Sällsynta: Alopeci\*
- Sällsynta: Kutan vaskulit\*, hudnekros\* vanligen vid injektionsstället (dessa företeelser föregås vanligen av purpura eller infiltrerande och smärtsamma erytematösa plack). Knutor på injektionsstället\* (inflammade knutor som inte är enoxaparinfyllda cystor). Knutorna försvinner efter några dagar och bör inte föranleda avbrytande av behandlingen.
- Ingen känd frekvens: Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

- Sällsynta: Osteoporos\* efter långtidsbehandling (mer än 3 månader)

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

- Vanliga: Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, andra reaktioner vid injektionsstället (såsom ödem, blödning, överkänslighet, inflammation, massa, smärta eller annan reaktion)
- Mindre vanliga: Lokal irritation, hudnekros vid injektionsstället

#### Undersökningar

- Sällsynta: Hyperkalemi\* (se avsnitt 4.4 och 4.5)

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### Blödningar

Dessa inkluderar större blödningar, vilka rapporterats som mest hos 4,2 % av patienterna (kirurgipatienter). Några av dessa fall hade dödlig utgång. Hos kirurgipatienter bedömdes blödningskomplikationerna som större om: 1) blödningen orsakade en signifikant klinisk händelse, eller 2) åtföljdes av en sänkning av hemoglobinnivån  $\geq 2$  g/dl eller en transfusion av två eller fler enheter blodprodukter. Retroperitoneala och intrakraniella blödningar bedömdes alltid som större.

Liksom med andra antikoagulantia kan blödning uppstå under enoxaparin-natriumbehandling i närvaro av andra riskfaktorer såsom organskador där risk för blödning föreligger, användning av invasiv behandling eller läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitten 4.4 och 4.5).

| Organ-system            | Profylax hos kirurgipatienter                                                                                              | Profylax hos medicinska patienter                      | Behandling av patienter med DVT med eller utan LE                                                                                                       | Förlängd behandling av DVT och LE hos patienter med aktiv cancer | Behandling av patienter med instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt                                             | Behandling av patienter med akut STEMI                                                                                                           |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet | <p><i>Mycket vanliga:</i><br/><b>Blödning<sup>a</sup></b></p> <p><i>Sällsynta:</i><br/><b>Retroperitoneal blödning</b></p> | <p><i>Vanliga:</i><br/><b>Blödning<sup>a</sup></b></p> | <p><i>Mycket vanliga:</i><br/><b>Blödning<sup>a</sup></b></p> <p><i>Mindre vanliga:</i><br/><b>Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning</b></p> | <p><i>Vanliga<sup>b</sup>:</i><br/><b>Blödning</b></p>           | <p><i>Vanliga:</i><br/><b>Blödning<sup>a</sup></b></p> <p><i>Sällsynta:</i><br/><b>Retroperitoneal blödning</b></p> | <p><i>Vanliga:</i><br/><b>Blödning<sup>a</sup></b></p> <p><i>Mindre vanliga:</i><br/><b>Intrakraniell blödning, retroperitoneal blödning</b></p> |

<sup>a</sup>: såsom hematom, ekkymos på annan plats än injektionsstället, hematom i sår, hematuri, epistaxis, gastrointestinal blödning.

<sup>b</sup>: frekvens baserad på en retrospektiv registerstudie med 3526 patienter (se avsnitt 5.1)

#### Trombocytopeni och trombocytos

| Organ-system            | Profylax hos kirurgi-patienter                                                       | Profylax hos medicinska patienter     | Behandling av patienter med DVT med eller utan LE                                    | Förlängd behandling av DVT och LE hos patienter med aktiv cancer | Behandling av patienter med instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt | Behandling av patienter med akut STEMI                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet | Mycket vanliga: <b>Trombocytos<sup>β</sup></b><br><br>Vanliga: <b>Trombocytopeni</b> | Mindre vanliga: <b>Trombocytopeni</b> | Mycket vanliga: <b>Trombocytos<sup>β</sup></b><br><br>Vanliga: <b>Trombocytopeni</b> | Ingen känd frekvens: <b>Trombocytopen</b>                        | Mindre vanliga: <b>Trombocytopeni</b>                                   | Vanliga: <b>Trombocytos<sup>β</sup>, trombocytopeni</b><br><br>Mycket sällsynta: <b>Immunologisk trombocytopeni</b> |

<sup>β</sup>: trombocytökning >400 g/l

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt vid användning av enoxaparinnatrium hos barn är inte fastställd (se avsnitt 4.2).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket Box 26, 751 03 Uppsala, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

#### Tecken och symtom

Oavsiktlig överdosering med enoxaparinnatrium efter intravenös, extrakorporeal eller subkutan administrering kan medföra blödningskomplikationer. Absorption efter peroral administrering av enoxaparinnatrium är osannolik, även efter stora doser.

#### Behandling

De antikoagulatoriska effekterna av enoxaparinnatrium kan i stor utsträckning neutraliseras genom långsam intravenös injektion av protamin. Protamindosen beror på den dos enoxaparinnatrium som har injicerats. 1 mg protamin neutraliserar den antikoagulatoriska effekten av 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium om enoxaparinnatrium administrerats under föregående 8 timmar. En infusion på 0,5 mg protamin per 100 IE (1 mg) enoxaparinnatrium kan administreras om enoxaparinnatrium givits mer än 8 timmar före administrering av protamin eller om ytterligare en dos protamin beslutats vara nödvändig. Administrering av protamin är eventuellt ej nödvändig 12 timmar efter injektion av enoxaparinnatrium. Dock neutraliseras inte enoxaparinnatriums anti-Xa effekt fullständigt ens med höga doser protamin (maximalt omkring 60 %) (se förskrivarinformation för protaminsalter).

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp; Antikoagulantia, heparingruppen, ATC-kod: B01AB05

Enoxaparin Becat tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på <http://www.lakemedelsverket.se>

#### Farmakodynamisk effekt

Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin hos vilket de antitrombotiska och antikoagulerande effekterna hos standardheparin dissociats. Medelmolekylmassa är cirka 4500 dalton. Läkemedlet är ett natriumsalt.

*In vitro* har enoxaparinatrium hög anti-Xa aktivitet (cirka 100 IE/mg) och låg anti-IIa- eller antitrombinaktivitet (cirka 28 IE/mg) i ett förhållande på 3,6. Dessa antikoagulationsaktiviteter medieras via antitrombin III (ATIII), vilket resulterar i antitrombotiska aktiviteter hos människor.

Utöver anti-XA/IIa aktiviteten, har ytterligare antitrombotiska och antiinflammatoriska egenskaper hos enoxaparinatrium identifierats hos både friska individer och patienter såväl som i icke-kliniska modeller. Dessa inkluderar ATIII-beroende hämning av andra koagulationsfaktorer som faktor VIIa, induktion av frisättning av endogent TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) liksom minskad frisättning av vWF (von Willebrandfaktorn) från vaskulärt endotel in i blodomloppet. Det är känt att dessa faktorer bidrar till enoxaparinatriums övergripande antikoagulerande effekt.

När enoxaparinatrium används som profylax är inte enoxaparinatriums påverkan på den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) signifikant. När enoxaparinatrium används som botande behandling, kan aPTT förlängas med 1,5-2,2 gånger kontrolltiden vid aktivitetstoppen.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Förebyggande av venös tromboembolism vid kirurgi*

- Förlängt profylax av VTE efter ortopedisk kirurgi

I en dubbelblind studie av förlängt profylax till patienter som genomgått höftledskirurgi, behandlades 179 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom med 4 000 IE (40 mg) enoxaparinatrium subkutant under tiden då de var inlagda på sjukhus. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen 4 000 IE (40 mg) (n=90) enoxaparinatrium subkutant, en gång dagligen, eller till placebobehandling (n=89) i 3 veckor. Förekomsten av djup ventrombos vid långvarigt profylax var signifikant lägre för enoxaparinatrium jämfört med placebo, ingen lungemboli rapporterades. Inga större blödningar inträffade. Effektdata ges i tabellen nedan.

|                                                                                | <b>Enoxaparinatrium<br/>4 000 IE (40 mg)<br/>en gång dagligen s.c.<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>en gång dagligen s.c.<br/>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Alla patienter som behandlats med<br/>långtidsprofylax</b>                  | 90 (100)                                                                         | 89 (100)                                           |
| <b>VTE totalt</b>                                                              | 6 (6,6)                                                                          | 18 (20,2)                                          |
| Totalt DVT (%)                                                                 | 6 (6,6)*                                                                         | 18 (20,2)                                          |
| Proximal DVT (%)                                                               | 5 (5,6) <sup>#</sup>                                                             | 7 (8,8)                                            |
| *p-värde kontra placebo = 0,008<br><sup>#</sup> p-värde kontra placebo = 0,537 |                                                                                  |                                                    |



I en andra dubbelblind studie behandlades 262 patienter utan tidigare venös tromboembolisk sjukdom (VTE), som genomgått höftledskirurgi, initialt med 4 000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium subkutant, under sjukhusvistelsen. Efter utskrivning randomiserades patienterna till en behandling med antingen enoxaparinnatrium 4 000 IE (40 mg) (n=131) subkutant en gång dagligen eller med placebo (n=131) i 3 veckor. I likhet med den första studien var incidensen av VTE under långvarig profylax signifikant lägre för enoxaparinnatrium jämfört med placebo för både total VTE (enoxaparinnatrium 21 [16 %] jämfört med placebo 45 [34,4 %]; p=0,001) och proximal DVT (enoxaparinnatrium 8 [6,1 %] jämfört med placebo 28 [21,4 %]; p=<0,001). Ingen skillnad i större blödningar sågs mellan enoxaparinnatrium och placebogruppen.

- *Utökat profylax av djup ventrombos vid cancerkirurgi*

I en dubbelblind multicenterstudie jämfördes säkerhet och effekt för fyra veckors behandling gentemot en veckas behandling med enoxaparinnatriumprofylax hos 332 patienter som genomgick elektiv kirurgi för cancer i buk eller bäcken. Patienterna gavs dagligen enoxaparinnatrium (4 000 IE (40 mg) subkutant under 6 till 10 dagar och randomiserades sedan till behandling med antingen enoxaparinnatrium eller placebo i ytterligare 21 dagar. Bilateral venografi utfördes mellan dag 25 och 31 eller tidigare vid synbara symtom på venös tromboembolism. Patienterna följdes därefter under tre månader. Fyra veckors enoxaparinnatriumprofylax efter operation vid cancer i buk eller bäcken minskade signifikant incidensen av venografiskt visad trombos, jämfört med en veckas enoxaparinnatriumprofylax. Frekvensen av venös tromboembolism i slutet av den dubbelblinda fasen var 12,0 % (n=20) i placebogruppen och 4,8 % (n=8) i enoxaparinnatriumgruppen; p=0,02. Denna skillnad kvarstod efter tre månader [13,8 % mot 5,5 % (n=23 vs 9), p=0,01]. Det fanns inga skillnader i antalet blödningar eller andra komplikationer under den dubbelblinda studien eller uppföljningstiden.

*Profylax av venös tromboembolism hos patienter som på grund av allvarligt sjukdomstillstånd förväntas ha begränsad mobilitet*

I en dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper jämfördes enoxaparinnatrium i dosen 2 000 IE (20 mg) och 4 000 IE (40 mg) subkutant en gång dagligen med placebo som profylax av djup ventrombos hos patienter med kraftigt begränsad rörlighet under akut sjukdom (definierad som gångavstånd <10 meter för ≤ 3 dagar). Denna studie inkluderade patienter med hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV); akut andningssvikt eller komplicerad, kronisk respiratorisk insufficiens, akut infektion eller akut reumatism; som associerats med åtminstone en riskfaktor för VTE (ålder ≥ 75 år, cancer, tidigare VTE, fetma, åderbräck, hormonbehandling, och kronisk hjärt- eller andningssvikt).

Totalt inkluderades 1102 patienter i studien varav 1073 patienter fick behandling. Behandlingen pågick under 6 till 14 dagar (median 7 dagar). När enoxaparinnatrium gavs i en dos om 4 000 IE (40 mg) en gång dagligen subkutant så minskade incidensen för VTE signifikant jämfört med placebo. Effektdata ges i tabellen nedan.

|                                                                                                            | <b>Enoxaparinnatrium<br/>2 000 IE (20 mg)<br/>en gång dagligen s.c.<br/>n (%)</b> | <b>Enoxaparinnatrium<br/>4 000 IE (40 mg)<br/>en gång dagligen s.c.<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Samtliga behandlade<br/>akut sjuka patienter</b>                                                        | 287 (100)                                                                         | 291 (100)                                                                         | 288 (100)                |
| <b>VTE totalt (%)</b>                                                                                      | 43 (15,0)                                                                         | 16 (5,5)*                                                                         | 43 (14,9)                |
| DVT (%) totalt                                                                                             | 43 (15,0)                                                                         | 16 (5,5)                                                                          | 40 (13,9)                |
| Proximal DVT (%)                                                                                           | 13 (4,5)                                                                          | 5 (1,7)                                                                           | 14 (4,9)                 |
| VTE= Venösa tromboemboliska händelser inkluderar DVT, LE och död som anses ha en tromboembolisk grundorsak |                                                                                   |                                                                                   |                          |
| *p-värdet kontra placebo = 0,0002                                                                          |                                                                                   |                                                                                   |                          |

Cirka tre månader efter inskrivning var incidensen för VTE betydligt lägre i den grupp som behandlats med 4 000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium jämfört med incidensen i placebogruppen.

Förekomsten av totala och omfattande blödningar var 8,6 % respektive 1,1 % i placebogruppen, 11,7 % respektive 0,3 % i gruppen som fick 2 000 IE (20 mg) enoxaparinnatrium och 12,6 % respektive 1,7 % i gruppen som fick 4 000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium.

#### *Behandling av djup ventrombos med eller utan lungemboli*

I en multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 900 patienter med akut DVT i nedre extremiteter, med eller utan LE, till slutenvårdsbehandling på sjukhus med antingen (i) 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen subkutant, (ii) 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium var 12:e timme subkutant, eller (iii) intravenös bolusdos med 5 000 IE heparin följt av en kontinuerlig heparininfusion (administreras för att uppnå ett APTT på 55 till 85 sekunder). 900 patienter randomiserades totalt i studien och alla patienter behandlades. Samtliga patienter fick även warfarinnatrium (dosen justerades efter protrombintid för att uppnå ett INR på 2,0 till 3,0) inom 72 timmar efter det att behandling med enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi inletts och därefter under 90 dagar.

Enoxaparinnatrium eller standardheparinterapi administrerades under minst 5 dagar och tills målvärdet för INR för warfarinnatrium uppnåts. Båda enoxaparinnatriumregimerna var ekvivalenta med standardheparinterapi beträffande minskad risk för återkommande venös tromboembolism (DVT och/eller LE). Effektdata ges i tabellen nedan.

|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Enoxaparinnatrium<br/>150 IE/kg (1,5 mg/kg)<br/>en gång dagligen s.c.<br/>n (%)</b> | <b>Enoxaparinnatrium<br/>100 IE/kg (1,0 mg/kg)<br/>två gånger dagligen s.c.<br/>n (%)</b> | <b>Heparin<br/>APTT-anpassad<br/>intravenös terapi</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Alla behandlade DVT-patienter med eller utan LE</b>                                                                                                                                                                                                                    | 298 (100)                                                                              | 312 (100)                                                                                 | 290 (100)                                              |
| <b>VTE totalt (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | 13 (4,4)*                                                                              | 9 (2,9)*                                                                                  | 12 (4,1)                                               |
| Enbart DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                            | 11 (3,7)                                                                               | 7 (2,2)                                                                                   | 8 (2,8)                                                |
| Proximal DVT (%)                                                                                                                                                                                                                                                          | 9 (3,0)                                                                                | 6 (1,9)                                                                                   | 7 (2,4)                                                |
| LE (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (0,7)                                                                                | 2 (0,6)                                                                                   | 4 (1,4)                                                |
| VTE= venös tromboembolisk händelse (DVT och/eller LE)<br>*95%:iga konfidensintervall för behandlingsskillnader för total VTE:<br>- enoxaparinnatrium en gång dagligen kontra heparin (-3,0 till 3,5)<br>- enoxaparinnatrium var 12:e timme kontra heparin (-4,2 till 1,7) |                                                                                        |                                                                                           |                                                        |

Andelen större blödningar var motsvarande 1,7 % i gruppen som fick 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium en gång dagligen, 1,3 % i gruppen som fick 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinnatrium två gånger om dagen och 2,1 % i heparingruppen.

#### *Förlängd behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) och profylax mot recidiv hos patienter med aktiv cancer*

I kliniska prövningar med begränsat antal patienter var den rapporterade frekvensen av venös tromboembolism-återfall jämförbar mellan patienter som behandlades med enoxaparin en eller två gånger dagligen i 3 till 6 månader och de som behandlades med warfarin.

Effektiviteten i verklig användning utvärderades i en kohort på 4451 patienter med symtomatisk venös tromboembolism och aktiv cancer, från det multinationella registret RIETE med patienter med venös lungembolism och andra trombotiska sjukdomar. 3526 patienter fick enoxaparin subkutant i upp till 6 månader och 925 patienter fick tinzaparin eller dalteparin subkutant. Av de 3526 patienterna som fick enoxaparin-behandling behandlades 891 initialt med 1,5 mg/kg en gång dagligen vilket förlängdes som utökad behandling i upp till 6 månader (en gång dagligen som singelbehandling). 1854 patienter fick initialt 1,0 mg/kg

två gånger dagligen, följt av 1,5 mg/kg en gång dagligen som förlängd behandling i upp till 6 månader. 687 patienter fick 1,0 mg/kg initialt två gånger dagligen, följt av 1,5 mg en gång dagligen (två gånger dagligen – en gång dagligen) som förlängd behandling i upp till 6 månader. Medel- och medianbehandlingstid till doseringsändring var 17 respektive 8 dagar. Det var ingen signifikant skillnad i förekomst av venös tromboembolism mellan de två behandlingsgrupperna (se tabell), och enoxaparin uppnår det förspecifierade kriteriet för icke-underlägsenhet på 1,5 (oddskvot justerad för relevanta kovariater 0,817, 95% konfidensintervall: 0,499–1,336). Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de två behandlingsgrupperna avseende relativ risk för större (dödlig eller icke-dödlig) blödning och generell dödlighet (se tabell).

Tabell. Resultat effekt och säkerhet i RIETECAT-studien

| Resultat                      | Enoxaparin<br>n=3526 | Annat lågmolekylärt<br>Heparin<br>n=925 | Justerad oddskvot<br>enoxaparin / annat<br>lågmolekylärt heparin<br>[95% konfidensintervall] |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Venös tromboembolism-återfall | 70 (2.0%)            | 23 (2.5%)                               | 0.817, [ 0.499-1.336]                                                                        |
| Blödning, större              | 111 (3.1%)           | 18 (1.9%)                               | 1.522, [ 0.899-2.577]                                                                        |
| Blödning, ej större           | 87 (2.5%)            | 24 (2.6%)                               | 0.881, [0.550-1.410]                                                                         |
| Generell dödlighet            | 666 (18.9%)          | 157 (17.0%)                             | 0.974, [ 0.813-1.165]                                                                        |

En översikt av resultat per behandlingsterapi använd i RIETECAT-studien hos patienter som slutförde 6 månaders behandling ges nedan:

Tabell. Resultat efter 6 månader hos patienter som slutfört 6 månaders behandling, olika terapier

|  |  |                                 |  |
|--|--|---------------------------------|--|
|  |  | <b>Enoxaparin alla terapier</b> |  |
|--|--|---------------------------------|--|

| <b>Resultat<br/>n (%)<br/>(95%<br/>konfidens-<br/>intervall)</b>     | <b>Enoxaparin<br/>alla<br/>terapi</b> | <b>Enoxaparin<br/>en gång<br/>dagligen</b> | <b>Enoxaparin<br/>två ggr<br/>dagligen</b> | <b>Enoxaparin<br/>två ggr<br/>eller<br/>en gång<br/>dagligen</b> | <b>Enoxaparin<br/>en gång<br/>eller två ggr<br/>dagligen</b> | <b>Enoxaparin<br/>mer än ett<br/>byte</b> | <b>Lågmolekylär<br/>a<br/>heparin<br/>godkända i EU</b> |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                      | N=1432                                | N=444                                      | N=529                                      | N=406                                                            | N=14                                                         | N=39                                      | N=428                                                   |
| Venös<br>trombo-<br>embolism-<br>återfall                            | 70 (4.9%)<br>(3.8%-<br>6.0%)          | 33 (7.4%)<br>(5.0%-<br>9.9%)               | 22 (4.2%)<br>(2.5%-5.9%)                   | 10 (2.5%)<br>(0.9%-<br>4.0%)                                     | 1 (7.1%)<br>(0%-22.6%)                                       | 4 (10.3%)<br>(0.3%-<br>20.2%)             | 23 (5.4%)<br>(3.2%-7.5%)                                |
| Blödning,<br>större<br>(dödliga<br>och<br>ickedödlig<br>a)           | 111 (7.8%)<br>(6.4%-<br>9.1%)         | 31 (7.0%)<br>(4.6%-<br>9.4%)               | 52 (9.8%)<br>(7.3%-<br>12.4%)              | 21 (5.2%)<br>(3.0%-<br>7.3%)                                     | 1 (7.1%)<br>(0%-22.6%)                                       | 6 (15.4%)<br>(3.5%-<br>27.2%)             | 18 (4.2%)<br>(2.3%-6.1%)                                |
| Blödning,<br>ej<br>större, av<br>klinisk<br>signifikans              | 87 (6.1%)<br>(4.8%-<br>7.3%)          | 26 (5.9%)<br>(3.7%-<br>8.0%)               | 33 (6.2%)<br>(4.2%-8.3%)                   | 23 (5.7%)<br>(3.4%-<br>7.9%)                                     | 1 (7.1%)<br>(0%-22.6%)                                       | 4 (10.3%)<br>(0.3%-<br>20.2%)             | 24 (5.6%)<br>(3.4%-7.8%)                                |
| Dödlighet<br>(alla<br>orsaker)                                       | 666 (46.5%)<br>(43.9%-<br>49.1%)      | 175 (39.4%)<br>(34.9%-<br>44.0%)           | 323 (61.1%)<br>(56.9%-<br>65.2%)           | 146 (36.0%)<br>(31.3%-<br>40.6%)                                 | 6 (42.9%)<br>(13.2%-<br>72.5%)                               | 16 (41.0%)<br>(24.9%-<br>57.2%)           | 157 (36.7%)<br>(32.1%-41.3%)                            |
| Dödlig LE<br>eller<br>dödlig<br>blödning<br>relaterad<br>till<br>död | 48 (3.4%)<br>(2.4%-<br>4.3%)          | 7 (1.6%)<br>(0.4%-<br>2.7%)                | 35 (6.6%)<br>(4.5%-8.7%)                   | 5 (1.2%)<br>(0.2%-<br>2.3%)                                      | 0 (0%)<br>-                                                  | 1 (2.6%)<br>(0%-7.8%)                     | 11 (2.6%)<br>(1.1%-4.1%)                                |

\*Alla data med 95% konfidensintervall

#### *Behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI)*

En multicenterstudie omfattade 3171 patienter som skrevs in på sjukhus i den akuta fasen av instabil angina eller icke-ST-höjningsinfarkt. Patienterna randomiserades, vid samtidig administrering av ASA (100 till 325 mg en gång dagligen) till antingen 100 IE/kg (1 mg/kg) enoxaparinatrium subkutant var 12:e timme eller intravenöst, ofraktionerat heparin där dosen justerats beroende på APTT. Patienterna var tvungna att behandlas på sjukhus under minst 2 dagar och högst 8 dagar, till klinisk stabilisering, revaskularisering eller utskrivning. Patienterna måste följas till dag 30. I jämförelse med heparin, minskade enoxaparinatrium signifikant den kombinerade incidensen av angina pectoris, hjärtinfarkt och död, med 19,8 till 16,6 % (relativ riskreduktion 16,2 %) dag 14. Denna minskning av den kombinerade incidensen bibehölls efter 30 dagar (från 23,3 till 19,8 %; relativ riskreduktion på 15 %).

Inga signifikanta skillnader gällande stora blödningar kunde ses, även om blödning vid injektionsstället var mer frekvent för subkutan administrering.

#### *Behandling av akut hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI)*

20 479 patienter med STEMI lämpliga för fibrinolytisk behandling inkluderades i en stor multicenterstudie. Patienterna randomiserades till antingen enoxaparinnatrium givet som 3 000 IE (30 mg) intravenös bolusengångsdos samt en 100 IE/kg (1 mg/kg) subkutan dos följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme eller intravenöst ofraktionerat heparin justerat baserat på aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) i 48 timmar. Alla patienter behandlades dessutom med ASA i minst 30 dagar. Enoxaparinnatriumdoseringen justerades för patienter med svår nedsatt njurfunktion samt för äldre  $\geq 75$  år. De subkutana injektionerna av enoxaparinnatrium gavs tills utskrivning från sjukhus eller i maximalt 8 dagar (beroende på vilket som kommer först).

4716 patienter med blint studieläkemedel som antitrombotisk behandling genomgick koronarangioplastik (PCI). För patienter som fick enoxaparinnatrium skulle därför koronarangioplastik (PCI) ske med enoxaparinnatrium (inget byte) i enlighet med den regim som fastställts i tidigare studier, dvs. ingen ytterligare dos om den senaste subkutana administreringen gavs mindre än 8 timmar innan ballongvidgning. Om den senaste subkutana administreringen gavs mer än 8 timmar innan ballongvidgning fick patienterna 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoxaparinnatrium som intravenös bolusdos.

Enoxaparinnatrium jämfört med ofraktionerat heparin minskade signifikant incidensen av primär endpoint d.v.s. kombinationen död av någon orsak eller re-infarkt under de första 30 dagarna efter randomisering (9,9 % i enoxaparinnatriumgruppen jämfört med 12 % i ofraktionerat heparingruppen) med en absolut riskreduktion på 2,1 %, motsvarande en relativ riskreduktion på 17 % ( $p < 0,001$ ).

Behandlingsfördelarna med enoxaparinnatrium, påtagliga för flera effektutfall, visade att det efter 48 timmar fanns en minskning på 35 % i relativ riskreduktion med avseende på re-infarkt, motsvarande en absolut riskreduktion på 0,5 %, jämfört med behandling med ofraktionerat heparin ( $p < 0,001$ ).

Den fördelaktiga effekten med enoxaparinnatrium med avseende på primär endpoint var konsekvent mellan flera subgrupper inkluderande ålder, kön, hjärtinfarkts läge, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, typ av administrerad fibrinolytika och tid till behandling med studieläkemedel.

Behandlingsfördelarna med behandlingen var signifikant större för enoxaparinnatrium, jämfört med ofraktionerat heparin, hos patienter som behandlades med koronarangioplastik (PCI) inom 30 dagar efter randomisering (23 % relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 3,1 %) eller som behandlades medicinskt (15 % relativ riskreduktion, motsvarande en absolut riskreduktion på 1,7 %,  $p = 0,27$  för interaktion).

Frekvensen av total endpoint med avseende på död, re-infarkt eller ICH (ett mått på total klinisk fördel) vid 30 dagar var signifikant lägre ( $p > 0,0001$ ) i enoxaparinnatriumgruppen (10,1 %) jämfört med heparingruppen (12,2 %), motsvarande 2,1 % absolut riskreduktion och 17% relativ riskreduktion till fördel för behandling med enoxaparinnatrium.

Incidensen av större blödningar vid 30 dagar var signifikant högre ( $p < 0,0001$ ) för enoxaparinnatriumgruppen (2,1 %) jämfört med heparingruppen (1,4 %). I enoxaparinnatriumgruppen var incidensen för gastrointestinal blödning högre (0,5 %) jämfört med heparingruppen (0,1 %), medan förekomsten av intrakraniell blödning var lika i de båda grupperna (0,8 % för enoxaparinnatrium jämfört med 0,7 % för heparin).

Enoxaparinnatriums gynnsamma effekt på primär endpoint som observerades under de första 30 dagarna bibehölls under en 12 månaders uppföljningsperiod.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Baserat på litteraturdata verkar användning av enoxaparinnatrium 4 000 IE (40 mg) hos cirrospatienter (Child-Pugh klass B-C) vara säker och effektiv för att förebygga portal ventrombos. Det bör noteras att litteraturstudier kan ha begränsningar. Enoxaparinnatrium bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion pga. ökad risk för blödning (se avsnitt 4.4) och inga formella dosstudier har utförts hos cirrospatienter (Child-Pugh klass A, B, C).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Allmänna egenskaper

Enoxaparinatriums farmakokinetik har undersökts på basis av plasmanivåer av anti-Xa-aktivitet och aktivitet för anti-IIa vid rekommenderade doser efter engångsadministrering och upprepad subkutan administrering, samt intravenösa engångsinjektioner. Kvantitativ bestämning av farmakokinetisk anti-Xa- och anti-IIa-aktivitet har utförts med validerade amidolytiska metoder.

### Absorption

Vid subkutan administrering är biotillgängligheten med avseende på anti-Xa aktivitet, nära 100 %.

Olika doser, formuleringar och doseringsregimer kan användas.

Maximala plasmanivåer av anti-Xa aktivitet nås efter ca 3-5 timmar och åstadkommer ca 0,2, 0,4, 1,0 och 1,3 anti-Xa IE/ml efter singeldoser av 2 000 IE, 4 000 IE, 100 IE/kg och 150 IE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg och 1,5 mg/kg), respektive.

En 3 000 IE (30 mg) intravenös bolusdos omedelbart följt av 100 IE/kg (1 mg/kg) administrerat subkutant var 12:e timme gav initiala toppnivåer av anti-Xa faktor på 1,16 IE/ml (n=16) och en genomsnittlig exponering motsvarande 88 % av steady state nivåer. Steady state uppnås den andra behandlingsdagen.

Efter upprepad subkutan administrering av 4 000 IE (40 mg) en gång dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) dagligen hos friska frivilliga uppnåddes steady state dag 2 med en genomsnittlig 15%-ig ökning av exponeringen jämfört med efter en singeldos. Efter upprepad subkutan administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen uppnås steady state efter 3-4 dagar med en genomsnittlig ökning på 65 % jämfört med en singeldos, och genomsnittlig topp och dalnivå på 1,2 och 0,52 IE/ml, respektive.

Injektionsvolymen och doskoncentrationen i dosintervallet 100-200 mg/ml påverkar inte farmakokinetiken hos friska försökspersoner.

Farmakokinetiken är linjär i det rekommenderade dosintervallet.

Inomindividsvariabiliteten och mellanindividsvariabiliteten är låg. Ingen ackumulering ses efter upprepad subkutan administrering.

Plasmanivåerna av anti-IIa-aktivitet är ungefär tio gånger lägre än för anti-Xa-aktiviteten vid subkutan administrering. Genomsnittlig, maximal anti-IIa-aktivitetsnivå observeras ca 3 till 4 timmar efter subkutan injektion och uppmäts, efter upprepad administrering av 100 IE/kg (1 mg/kg) två gånger dagligen och 150 IE/kg (1,5 mg/kg) en gång dagligen, till 0,13 IE/ml respektive 0,19 IE/ml.

### Distribution

Distributionsvolymen för enoxaparinatriums anti-Xa aktivitet är ca 4,3 liter och ligger nära blodvolymen.

### Biotransformation

Enoxaparinatrium metaboliseras framförallt i levern genom desulfatering och/eller depolymerisation till lågmolekylära metaboliter med kraftigt reducerad biologisk potens.

### Eliminering

Enoxaparinatrium är en aktiv substans med lågt clearance med genomsnittligt anti-Xa plasmaclearance på 0,74 l/timme efter 6 timmars intravenös infusion av 150 IE/kg (1,5 mg/kg). Elimineringen tycks vara monofasisk med en halveringstid på cirka fem timmar efter en enstaka subkutan dos till ca 7 timmar efter upprepad dosering. Renalt clearance av aktiva fragment står för ca 10 % av elimineringen av den administrerade dosen och total renal utsöndring av aktiva och icke-aktiva fragment för ca 40 % av dosen.

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre

Resultaten från en farmakokinetisk populationsanalys visar att den kinetiska profilen för enoxaparinnatrium inte skiljer sig hos äldre patienter jämfört med yngre, så länge njurfunktionen är normal. Då njurfunktionen minskar med åldern så kan äldre uppvisa en sämre elimination av enoxaparinnatrium (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

I en studie där patienter med långt framskriden cirros behandlades med enoxaparinnatrium 4 000 IE (40 mg) en gång dagligen kunde en minskning i maximal anti-Xa-aktivitet sättas i samband med svårt nedsatt leverfunktion (utvärderat genom Child-Pugh kategorier). Minskningen beror främst på en reducering av ATIII-nivån vilken är sekundär till den minskade syntesen av ATIII som ses hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ett linjärt förhållande mellan anti-Xa plasmaclearance och kreatininclearance vid steady state har observerats, vilket tyder på minskad enoxaparinnatriumclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion. Anti-Xa-exponeringen som representeras av AUC vid steady state ökar marginellt vid mildt (kreatininclearance 50-80 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion efter upprepad subkutan administrering av 4 000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium en gång dagligen. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) ses en signifikant ökning av AUC vid steady state med i genomsnitt 65 %, efter upprepad subkutan administrering av 4 000 IE (40 mg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.2).

#### *Hemodialys*

Studier har visat att under hemodialys är eliminationen för enoxaparinnatrium oförändrad jämfört med kontrollgruppen, men däremot var AUC två gånger högre jämfört med kontrollgruppen efter intravenösa singeldoser på 25 IE/kg (0,25 mg/kg), 50 IE/kg (0,50 mg/kg) eller 100 IE/kg (1 mg/kg).

#### Vikt

Efter upprepad, subkutan dosering med 150 IE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparinnatrium, en gång dagligen, är genomsnittligt AUC för anti-Xa-aktivitet marginellt högre, vid steady state, för överviktiga friska försökspersoner (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner, medan maximal anti-Xa-aktivitetsnivå i plasma inte ökar. Vid subkutan dosering ses ett lägre viktjusterat clearance hos överviktiga patienter.

Vid administrering av en singeldos som inte viktjusterats visades att exponeringen för anti-Xa är 52 % högre hos kvinnor med låg vikt (<45 kg) och 27 % högre hos män med låg vikt (<57 kg) jämfört med normalviktiga kontrollpersoner efter en subkutan engångsdos på 40 mg (se avsnitt 4.4).

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska samband

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats vid samtidig administrering av enoxaparinnatrium och trombolytika.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vid sidan av enoxaparinnatriums antikoagulativa effekt, sågs inga tecken på oönskade effekter i rått och hund vid 15 mg/kg/dag (subkutan) i 13-veckors toxicitetsstudier eller i rått och apa vid 10 mg/kg/dag (subkutan och intravenöst) i 26-veckors toxicitetsstudier.

Någon mutagen aktivitet av enoxaparinnatrium har inte setts vid i *in vitro*-tester, inklusive Ames test och framåtmutationstester på lymfomceller från mus och inte heller någon klastogen aktivitet, vilket grundar sig på ett *in vitro* kromosomavvikelsestest på humana lymfocyter samt ett *in vivo* benmärgskromosomavvikelsestest hos rått.

Inga tecken på teratogena eller fosterskadande effekter sågs med enoxaparinatrium vid behandling upp till 30 mg/kg/dag (subkutan) i gravida råttor och kaniner. Enoxaparinatrium påverkade inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos hon- och hanråttor i doser upp till 20 mg/kg/dag (subkutan).

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

#### Subkutan injektion

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel

#### Intravenös bolusinjektion (endast vid indikationen STEMI)

Enoxaparinatrium kan administreras säkert med fysiologisk koksaltlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos i vatten 50 mg/ml (5 %) (se avsnitt 4.2).

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätska, lösning, i förfyllda sprutor av typ I-glas med fastsatt nål försluten med klorobutylgummipropp, och med eller utan automatiskt nålskydd.

De förfyllda sprutorna förvaras i en plastbricka i kartong.

#### **Enoxaparin Becat 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor**

0,2 ml injektionsvätska, lösning i en 0,5 ml förfylld spruta utan gradering. Förpackningar med 2, 6, 10, 20 och 50 sprutor.

#### **Enoxaparin Becat 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor**

0,4 ml injektionsvätska, lösning i en 0,5 ml förfylld spruta utan gradering. Förpackningar med 2, 6, 10, 20, 30 och 50 sprutor.

#### **Enoxaparin Becat 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor**

0,6 ml injektionsvätska, lösning i en 1 ml förfylld spruta med gradering. Förpackningar med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 och 50 sprutor.

#### **Enoxaparin Becat 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor**

0,8 ml injektionsvätska, lösning i en 1 ml förfylld spruta med gradering. Förpackningar med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 och 50 sprutor.

#### **Enoxaparin Becat 10 000 IE (100 mg)/1 ml injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor**



1 ml injektionsvätska, lösning i en 1 ml förfylld spruta med gradering. Förpackningar med 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 och 50 sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Den förfyllda sprutan är färdig för omedelbart bruk (se avsnitt 4.2).

För sprutor med automatiskt nålskydd måste nålen riktas bort från användaren och andra närvarande.

Säkerhetsanordningen aktiveras genom ett stadigt tryck på kolvstången. Skyddshöljet täcker automatiskt nålen varvid ett klickande ljud hörs, vilket bekräftar att anordningen aktiverats.

Enoxaparin Becat förfyllda sprutor är avsedda för engångsbruk; ej använt läkemedel ska kastas. Granska utgångsdatumet på förpackningen eller på sprutan. Ifall utgångsdatumet har passerat ska preparatet inte användas. Granska att sprutan inte är skadad, att lösningen är klar och att inga fasta partiklar finns. Om sprutan är skadad eller lösningen inte är klar använd en annan spruta.

Använda sprutor ska kastas i särskilda behållare för vassa föremål (med nålen först), behållarens lock måste sluta tätt och förvaras utom räckhåll för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037- Madrid

Spanien

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Enoxaparin Becat 2 000 IE (20 mg): 56066

Enoxaparin Becat 4 000 IE (40 mg): 56067

Enoxaparin Becat 6 000 IE (60 mg): 56068

Enoxaparin Becat 8 000 IE (80 mg): 56069

Enoxaparin Becat 10 000 IE (100 mg): 51723

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2017-12-21/2022-02-24

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-02-05