

ינואר 2013

סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ

שם התכשיר:

**Clexane solution for injection in a pre-filled syringe**  
**Clexane Forte solution for injection in a pre-filled syringe**  
**Clexane solution for injection in a multidose vial**

חומר פעיל:

Clexane syringe: enoxaparin sodium 100mg/ml  
Clexane Forte syringe: enoxaparin sodium 150mg/ml  
Clexane multidose vial: enoxaparin sodium 100mg/ml

Enoxaparin sodium is an anti-coagulant.

ההתוויה המאושרת הינה:

**At doses of 20mg and 40mg:**

- Prophylactic treatment of thrombo-embolic disorders of venous origin and in particular in orthopedic surgery or in general surgery.
- Prevention of thrombus formation in the extra-corporeal circulation during hemodialysis.

**At dose of 40mg:**

- Prophylactic treatment of deep vein thrombosis (DVT) in patients who are bedridden due to an acute medical disorder:
  - Heart failure ( NYHA class III or IV )
  - Acute respiratory failure
  - Episode of acute infection or acute rheumatic disorder combined with at least one other venous thromboembolic risk factor.

**At high doses of 60mg, 80mg and 100mg:**

- Treatment of deep vein thrombosis (DVT).
- Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, administered concurrently with aspirin.
- Treatment of pulmonary embolism.
- Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty.

**At 120mg and 150mg:**

- Treatment of deep vein thrombosis (DVT) once daily.
- Treatment of pulmonary embolism once daily.

**100 mg/ml in a multidose vial**

Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty.

חברת סאנופי אוונטיס מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן בחדש אוקטובר 2012. העלונים בהם מסומנים העדכונים מצורפים להודעה זו. מידע עדכני מסומן בצהוב. מידע שהוסר/הוחלף מסומן באדום עם קו מחיקה.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום, סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ, רח' בני גאון 10 נתניה או בטלפון : 09-8633700.

מצורף הקישור לאתר משרד הבריאות <http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>



בברכה,

גליה הוכשטד  
רוקחת ממונה

## Prescribing Information

# Clexane Pre-filled Syringes and Multi dose Vial

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Clexane Syringes  
Clexane Forte Syringes  
Clexane Multidose Vial

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

#### Clexane pre-filled syringes (100mg/ml)

20mg Injection	Enoxaparin sodium 20mg (equivalent to 2,000 IU anti-Xa activity) in 0.2ml water for injections
40mg Injection	Enoxaparin sodium 40mg (equivalent to 4,000 IU anti-Xa activity) in 0.4ml water for injections
60mg Injection	Enoxaparin sodium 60mg (equivalent to 6,000 IU anti-Xa activity) in 0.6ml water for injections
80mg Injection	Enoxaparin sodium 80mg (equivalent to 8,000 IU anti-Xa activity) in 0.8ml water for injections
100mg Injection	Enoxaparin sodium 100mg (equivalent to 10,000 IU anti-Xa activity) in 1.0 ml water for injections

#### Clexane Forte pre-filled Syringes (150mg/ml)

120mg Injection	Enoxaparin sodium 120mg (equivalent to 12,000 IU anti-Xa activity) in 0.8ml water for injections
150mg Injection	Enoxaparin sodium 150mg (equivalent to 15,000 IU anti-Xa activity) in 1.0ml water for injections

#### Clexane Multidose Vial (100mg/ml)

Vials containing 300 mg enoxaparin (equivalent to 30,000 IU anti-Xa activity) in 3.0 ml.

For a full list of the excipients see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Prefilled syringes: Solution for injection in prefilled syringes.

Multidose vial: Sterile pyrogen-free solution for injection contained in a multidose vial for single patient use.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Enoxaparin is a low molecular weight heparin (LMWH)

Enoxaparin sodium is an anti-coagulant.

#### CLEXANE Solution for injection at 20mg and 40mg:

- Prophylactic treatment of thrombo-embolic disorders of venous origin and in particular in orthopedic surgery or in general surgery.
- Prevention of thrombus formation in the extra-corporeal circulation during hemodialysis.

#### CLEXANE Solution for injection at 40mg:

- Prophylactic treatment of deep vein thrombosis (DVT) in patients who are bedridden due to an acute medical disorder :
  - Heart failure ( NYHA class III or IV )
  - Acute respiratory failure
  - Episode of acute infection or acute rheumatic disorder combined with at least one other venous thromboembolic risk factor .

#### CLEXANE Solution for injection at 60mg, 80mg and 100mg:

- Treatment of deep vein thrombosis (DVT).
- Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, administered concurrently with aspirin.
- Treatment of pulmonary embolism.
- Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty.

#### CLEXANE FORTE Solution for injection at 120mg and 150mg:

- Treatment of deep vein thrombosis (DVT) once daily.
- Treatment of pulmonary embolism once daily.

#### CLEXANE MULTIDOSE VIALS 100mg/ml

Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty.

## **4.2 Posology and method of administration**

SUBCUTANEOUS ROUTE (except for patients undergoing hemodialysis and in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction, in whom IV bolus administration is required).

This presentation is suitable for adults.

This drug is not to be injected via the intramuscular route.

- Clexane 100mg/ml - One milliliter of solution for injection is equivalent to approximately 10 000 anti-Xa IU of enoxaparin.
- Clexane Forte 150mg/ml - One milliliter of solution for injection is equivalent to approximately 15 000 anti-Xa IU of enoxaparin.

### **Prefilled syringes**

#### **Subcutaneous injection technique:**

The prefilled syringe is ready for immediate use; no air should be expelled before administering the injection.

Enoxaparin should be administered by injection into the subcutaneous tissue, preferably with the patient supine. Administration should be alternated between the left and right anterolateral and posterolateral abdominal walls.

The whole length of the needle should be inserted perpendicularly, not from the side, into a skin fold held between the thumb and forefinger. This skin fold should be held throughout the injection.

#### General recommendation

Regular monitoring of the platelet count is essential throughout the treatment due to the risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) (see Section 4.4).

#### Multi Dose Vial

The correct amount for injection should be withdrawn from the vial using a graduated syringe and a needle adapted to the subcutaneous administration.

With multidose vials, it is recommended to use very fine-gauge needles (maximum diameter of 0.5 mm).

#### Intravenous (bolus) injection technique / Using the multidose vial of Clexane 300mg (30 000 anti-Xa IU) /3 ml for the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction

Treatment is initiated with an IV bolus injection, immediately followed by an SC injection. The multidose vial should be used to allow the initial dose of 30mg (3 000 IU), i.e. 0.3 ml to be withdrawn using a graduated 1 ml syringe (insulin-type syringe).

This dose of enoxaparin should be injected into a venous line, and must not be mixed or administered with other medicinal products. To avoid any traces of other medicinal products and therefore to prevent them from mixing with enoxaparin, the injection line must be rinsed with a sufficient quantity of normal saline or glucose solution before and after IV bolus injection of enoxaparin. Enoxaparin can be safely administered with 0.9% normal saline solution or 5% glucose solution.

**In the hospital setting, the multidose vial can be used to:**

- obtain the required 1mg(100 IU)/kg dose for the first SC injection, to be given along with the IV bolus, and then the required 1mg(100 IU)/kg doses for SC injection, repeated every 12 hours,
- obtain the 0.3mg(30 IU)/kg dose for IV bolus injection for patients undergoing subsequent coronary angioplasty.

#### Dosage per indication

##### *Prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in surgery*

As a general rule, these recommendations apply to surgical procedures carried out under general anesthesia.

For spinal and epidural anesthesia techniques, the benefit of a pre-operative injection of enoxaparin should be weighed against the theoretically increased risk of spinal hematoma (see Section 4.4).

- *Administration schedule*  
One injection daily.

- *Dose*

The dose must be determined based on the individual risk related to the patient and the type of surgery.

- *Surgery involving moderate thrombogenic risk:*

In surgery involving moderate thrombogenic risk and in patients who are not at high risk of thromboembolism, effective prevention is achieved by daily injection of 20mg (2000 anti-Xa IU , 0.2 ml).

The studied dosage regimen involves administration of the first injection 2 hours before surgery.

- *Surgery involving high thrombogenic risk:*

- Hip and knee surgery:

The dosage is 40mg (4 000 anti-Xa IU , 0.4 ml) injected once daily.

The studied dosage regimen involves either administration of the first injection of 40mg (4 000 anti-Xa IU) (total dose) twelve hours before surgery, or a first injection of 20mg (2 000 anti-Xa IU) (half dose) 2 hours before surgery.

- Other situations:

When there appears to be an increased risk of venous thromboembolism due to the type of surgery (particularly cancer surgery) and/or due to the patient (particularly history of venous thromboembolism), administering a prophylactic dose identical to that for high-risk orthopedic surgery, such as hip or knee surgery, can be considered.

- *Duration of treatment*

Treatment with LMWH should be maintained, along with the usual methods of elastic support of the legs, until the patient is fully and actively ambulatory:

- *in general surgery, the duration of LMWH treatment must be less than 10 days unless there is a patient-specific risk of venous thromboembolism (see Section 4.4);*
- the therapeutic benefit of prophylactic treatment consisting of an injection of 40mg (4 000 anti-Xa IU)/day of enoxaparin for 4 to 5 weeks after hip surgery has been established;
- if the patient is still at risk of venous thromboembolism after the recommended treatment duration, continuing prophylactic therapy must be considered, particularly by administration of oral anticoagulants;

However, the clinical benefit of long-term treatment with low-molecular-weight heparins or oral anticoagulants has not yet been evaluated.

Prevention of clotting in the extracorporeal circulation/hemodialysis

INJECTION BY THE INTRAVASCULAR ROUTE (in the arterial line of the dialysis circuit).

In patients undergoing repeated hemodialysis sessions, prevention of clotting in the extrarenal purification system is obtained by injecting an initial dose of 1mg (100 anti-Xa IU)/kg in the arterial line of the dialysis circuit at the beginning of the session.

This dose, administered as a single intravascular bolus injection, is only suitable for hemodialysis sessions of 4 hours or less. It may be adjusted subsequently given high inter- and intra-individual variability.

The maximum recommended dose is 1mg (100 anti-Xa IU)/kg.

In hemodialysis patients at high risk of hemorrhage (particularly pre- and post-operative dialysis) or with active hemorrhage, dialysis sessions may be carried out using a dose of 0.5mg (50 anti-Xa IU)/kg (double vascular access) or 0.75mg (75 anti-Xa IU)/kg (single vascular access).

Curative treatment of deep vein thrombosis (DVT), with or without pulmonary embolism, without signs of clinical severity

Any suspected deep vein thrombosis should be quickly confirmed by the appropriate examinations.

- *Administration schedule*  
Enoxaparin sodium can be administered subcutaneously either as a single injection of 1.5mg/kg or as twice daily injections of 1 mg/kg.
- *Dose*  
The dose per injection is 1mg (100 anti-Xa IU)/kg twice daily or 1.5mg (150 anti-Xa IU)/kg as a single injection.  
LMWH dosage has not been evaluated in terms of bodyweight in patients weighing more than 100 kg or less than 40 kg. The efficacy of LMWH treatment may be slightly lower in patients weighing more than 100 kg, and the risk of hemorrhage may be higher in patients weighing less than 40 kg. Specific clinical monitoring must be carried out in these patients.
- *DVT treatment duration*  
Treatment with low-molecular-weight heparin should be quickly replaced by oral anticoagulant therapy, unless contraindicated. Treatment duration with LMWH should not exceed 10 days, including the time needed to reach the required oral anticoagulant effect, except when this is difficult to achieve (see Section 4.4). Oral anticoagulant treatment should therefore be initiated as soon as possible.

Curative treatment of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction

A dose of 1mg (100 anti-Xa IU)/kg of enoxaparin is administered by subcutaneous injection twice daily at 12-hour intervals, in combination with aspirin (recommended doses: 75 to 325 mg orally, following a minimum loading dose of 160 mg).

The recommended duration of treatment is about 2 to 8 days, until the patient is clinically stable.

Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty

An initial IV bolus injection of 30mg(3 000 anti-Xa IU) followed by an SC injection of 1mg (100 anti-Xa IU) /kg) within 15 minutes, then every 12 hours (a maximum of 100mg (10 000 anti-Xa IU) for each of the first two SC doses only, followed by 1 mg/kg SC dosing for the remaining doses). For dosage in patients  $\geq 75$  years of age, see Dosage and Administration: Renal Impairment and Elderly.

The first dose of enoxaparin should be administered at any time between 15 minutes before and 30 minutes after the start of thrombolytic treatment (whether fibrin-specific or not).

The recommended duration of treatment is 8 days, or until the patient is discharged from hospital if the hospitalization period is less than 8 days.

Concomitant treatment: administration of aspirin must be instituted as soon as possible after symptoms appear, and maintained at a dosage of between 75 mg and 325 mg daily for at least 30 days, unless otherwise indicated.

Patients treated by coronary angioplasty:

- if the last SC injection of enoxaparin was performed less than 8 hours before balloon inflation, no additional administration is necessary.
- if the last SC injection was performed more than 8 hours before balloon inflation, an IV bolus of 0.3mg(30 anti-Xa IU)/kg of enoxaparin must be administered. In order to improve the accuracy of the volumes to be injected, it is recommended to dilute the drug to 3mg (300 IU)/ml (i.e. 0.3 ml of enoxaparin diluted in 10 ml) (see table below).

*Volumes to inject when dilution is performed for coronary angioplasty patients:*

Weight	Required dose	Volume to inject when diluted to 3mg(300 IU/ml) (i.e. 0.3 ml of enoxaparin diluted in 10 ml)
Kg	Mg (IU)	ml
45	13.5mg (1350 IU)	4.5
50	15mg (1500 IU)	5
55	16.5mg (1650 IU)	5.5
60	18mg (1800 IU)	6
65	19.5mg (1950 IU)	6.5
70	21mg (2100 IU)	7
75	22.5mg (2250 IU)	7.5
80	24mg (2400 IU)	8
85	25.5mg (2550 IU)	8.5
90	27mg (2700 IU)	9
95	28.5mg (2850 IU)	9.5
100	30mg (3000 IU)	10

In patients aged 75 and over, treated for acute ST-segment elevation myocardial infarction: The initial IV bolus injection should not be administered. An SC dose of 0.75mg(75 anti-Xa IU)/kg every 12 hours should be administered (maximum of 75mg(7 500 anti-Xa IU) for the first two injections only).

**Special populations**

**Elderly**

For treatment of acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction in elderly patients  $\geq 75$  years of age, do not use an initial IV bolus. Initiate dosing with 0.75 mg/kg SC every 12 hours (maximum 75 mg for each of the first two SC doses only, followed by 0.75 mg/kg SC dosing for the remaining doses; see Clinical Trials: Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction).

No dose reduction is necessary in the elderly for other indications, unless renal function is impaired, however careful clinical observation is advised (see section 4.4).

**Children:** Not recommended, as dosage not established.

**Renal impairment:** (See also section 4.4 and 5.2)

**- Severe renal impairment:**

A dosage adjustment is required for patients with severe renal impairment (creatinine clearance  $< 30$  ml/min), according to the following tables, since enoxaparin sodium exposure is significantly increased in this patient population:

The following dosage adjustments are recommended for the prophylactic dosage ranges.

Normal Dosing	Severe renal impairment
40 mg SC once daily	20 mg SC once daily
20 mg SC once daily	20 mg SC once daily

The following dosage adjustments are recommended for the treatment dosage ranges.

Normal Dosing	Severe renal impairment
1 mg/kg SC twice daily	1 mg/kg SC once daily
1.5 mg/kg SC once daily	1 mg/kg SC once daily
<b>For treatment of acute STEMI patients &lt; 75 years of age</b>	
30 mg-single IV bolus plus a 1 mg/kg SC dose followed by 1 mg/kg SC twice daily (Max 100mg for each of the first two SC doses)	30 mg-single IV bolus plus a 1 mg/kg SC dose followed by 1 mg/kg SC once daily (Max 100mg for first SC dose only)
<b>Acute STEMI patients ≥ 75 years of age</b> <b>For treatment of acute STEMI in elderly patients ≥ 75 years of age</b>	
0.75 mg/kg SC twice daily without initial bolus (Max 75mg for each of the first two SC doses)	1 mg/kg SC once daily without initial bolus (Max 100mg for first SC dose only)

The recommended dosage adjustments do not apply to the hemodialysis indication.

**- Moderate and Mild Renal impairment:**

Although no dosage adjustment are recommended in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min) or mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 ml/min), careful clinical monitoring is advised.

Hepatic impairment: In the absence of clinical studies, caution should be exercised.

Body weight:

No dosage adjustments are recommended in obesity or low body weight (see also section 4.4 Special warnings and precautions for use: *Low body weight and Monitoring*; section 5.2 Pharmacokinetic properties).

**4.3 CONTRAINDICATIONS**

**Regardless of the dose (curative or preventive), this medicinal product MUST NOT BE USED in the following situations:**

- Hypersensitivity to enoxaparin, heparin or its derivatives, including the other LMWHs
- History of serious type II heparin-induced thrombocytopenia (HIT), whether caused by unfractionated or low-molecular-weight heparin (see Section 4.4)
- Bleeding or tendency to bleed related to impaired hemostasis (a possible exception to this contraindication may be disseminated intravascular coagulation, when not related to heparin treatment (see Section 4.4)
- Organic lesion likely to bleed
- Clinically significant active bleeding
- For the Multi Dose Vial presentation: Premature and full-term neonates, due to the benzyl alcohol content.

**At curative doses, this medicinal product MUST NOT BE USED in the following situations:**

- Intracerebral hemorrhage
- Spinal or epidural anesthesia must never be performed in patients under curative LMWH treatment.

**At curative doses, this medicinal product is GENERALLY NOT RECOMMENDED in the following cases:**

- Acute extensive ischemic stroke, with or without impaired consciousness.  
If the stroke is caused by embolism, enoxaparin must not be administered for 72 hours following the event.  
The efficacy of curative doses of LMWH has however not yet been established, regardless of the cause, extent or clinical severity of cerebral infarction.
- Acute infectious endocarditis (except for some emboligenic cardiac conditions)



In addition, at curative doses, this drug **should preferably not be used** in all subjects, regardless of age, when combined with the following (see Section 4.5):

1. Acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses,
2. NSAIDs (*systemic use*),
3. Dextran 40 (*parenteral use*).

**At prophylactic doses, this medicinal product is GENERALLY NOT RECOMMENDED in the following situations:**

- during the first 24 hours following intracerebral hemorrhage.

In addition, at prophylactic doses, this drug **should preferably not be used** in subjects over 65 years of age when used in combination with (see Section 4.5):

1. Acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses,
2. NSAIDs (*systemic use*),
3. Dextran 40 (*parenteral use*).

#### 4.4 Special warnings and special precautions for use

- **General**

Although the concentrations of the various low-molecular-weight heparins are all expressed in anti-Xa international units (IU), their efficacy is not only related to their anti-Xa activity. It would be dangerous to replace one LMWH dosage regimen by another as each regimen has been validated by specific clinical studies. Particular care is therefore required and the specific instructions for use of each drug must be followed.

For the Multi Dose Vial presentation:

- As this medicinal product contains 15 mg/ml benzyl alcohol, it may cause toxic or anaphylactoid reactions in infants and children under 3 years of age.
- The administration of medications containing benzyl alcohol to newborns or premature neonates has been associated with a fatal "Gaspings Syndrome" (symptoms include a striking onset of gasping syndrome, hypotension, bradycardia, and cardio-vascular collapse). As benzyl alcohol may cross the placenta, solution for injection should be used with caution in pregnancy.

#### **Special warnings**

##### *Risk of hemorrhage*

The recommended dosage regimens must be respected (dosage and duration of treatment). Failure to comply with these recommendations can lead to hemorrhage, particularly in high-risk patients (the elderly, patients with renal failure, etc.)

Serious hemorrhagic events have been reported in the following situations:

- elderly subjects, particularly due to age-related renal impairment,
- patients with renal failure,
- bodyweight below 40 kg,
- treatment lasting longer than the recommended mean duration of ten days,
- non-compliance with treatment recommendations (particularly treatment duration and dose adjustment based on bodyweight in curative treatment),
- co-administration with drugs increasing the risk of hemorrhage (see Section 4.5).

In any event, special monitoring is essential in the elderly and/or patients with renal failure, as well as during treatment prolonged beyond ten days.

Assay of anti-Xa activity may in certain cases be useful in detecting drug accumulation.

##### *Risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)*

Should a patient treated with LMWH (at curative or preventive doses) develop thrombotic complications such as:

- exacerbation of the thrombosis being treated,

- phlebitis,
- pulmonary embolism,
- acute ischemia of the lower limbs,
- or even myocardial infarction or ischemic stroke,

HIT should systematically be suspected and a platelet count performed urgently.

#### Use in children

As no relevant data are available, use of LMWH is not recommended in children.

#### Mechanical prosthetic heart valves

Use of enoxaparin in the prevention of thromboembolic complications in patients with mechanical prosthetic heart valves has not specifically been studied.

Nevertheless, some isolated cases of thrombosis have been reported in patients with mechanical prosthetic heart valves receiving enoxaparin for the prevention of thromboembolic complications.

#### Pregnant women

In a clinical study in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves who received 1mg (100 anti-Xa IU)/kg enoxaparin b.i.d. to reduce the risk of thromboembolic complications, 2 of 8 women developed thrombosis causing valve obstruction leading to maternal and fetal death. Moreover, isolated cases of thrombosis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves receiving enoxaparin for the prevention of thromboembolic complications have been reported as part of post-marketing surveillance of the drug. Therefore, the risk of thromboembolic complications in these patients could be higher.

#### Hyperkalemia

Heparin can suppress adrenal secretion of aldosterone leading to hyperkalemia, particularly in patients such as those with diabetes mellitus, chronic renal failure, pre-existing metabolic acidosis, raised plasma potassium or taking potassium sparing drugs. The risk of hyperkalemia appears to increase with duration of therapy, but is usually reversible. Plasma potassium should be measured in patients at risk before starting heparin therapy and monitored regularly thereafter particularly if treatment is prolonged beyond about 7 days.

### **Precautions for use**

#### Hemorrhage

As with all anticoagulants, bleeding can occur ([see Section 4.8](#)). If bleeding occurs, the origin of the hemorrhage must be investigated and appropriate treatment instituted.

#### Renal function

Before low-molecular-weight heparin treatment is initiated, it is essential to evaluate renal function, particularly in subjects 75 years or older, by determining creatinine clearance (Clcr), using the Cockcroft formula and based on a recent bodyweight measurement:

In male patients:  $Clcr = (140 - \text{age}) \times \text{weight} / (0.814 \times \text{serum creatinine})$  where age is expressed in years, weight in kg and serum creatinine in  $\mu\text{mol/l}$ .

This formula must be adjusted for female patients by multiplying the result by 0.85.

When serum creatinine is expressed in mg/l, the value should be multiplied by a factor of 8.8.

### Laboratory tests

- **Platelet monitoring**

#### *Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)*

There is a risk of serious, occasionally thrombogenic, heparin-induced thrombocytopenia (reported with unfractionated heparin and less often with LMWH) of immunologic origin, called type II HIT (see also Section 4.8).

As a result of this risk, platelet counts must be performed regardless of the therapeutic indication and the dose administered.

Platelet counts must be performed before administration or at the latest within 24 hours of initiating treatment, then twice a week during the usual treatment duration.

Should long-term treatment prove necessary in certain specific cases (i.e. hip surgery, second and third trimesters of high-risk pregnancy (see Section 4.6)), the platelet counts should be performed twice a week during the first month of treatment (highest risk period) and then once a week, until treatment discontinuation.

HIT should be suspected when the platelet count is below 100 000/mm<sup>3</sup> and/or when there is a drop of 30% to 50% between two successive platelet counts. HIT mainly develops 5 to 21 days after heparin treatment is instituted (with a peak incidence after about 10 days).

This complication can however occur much earlier in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia, and isolated cases have been reported after 21 days. This type of patient history must therefore be systematically investigated by means of an in-depth interview before starting treatment.

Furthermore, the risk of recurrence when reinstating heparin may remain for several years or even indefinitely (see Section 4.3).

In all cases, the occurrence of HIT constitutes an emergency situation and requires a specialist opinion.

Any significant drop in the platelet count (30% to 50% *versus* baseline) is a warning sign even before values reach a critical level. Should a decrease in platelets be observed, the following must be performed in all cases:

- 1) - an immediate platelet count for verification,
- 2) - discontinuation of heparin treatment, if the drop is confirmed or even increased based on these results and when no other obvious cause is identified.

A sample must be taken using a citrate tube in order to perform *in vitro* platelet aggregation and immunological tests. However, under these conditions, the immediate measures to be taken are not based on *in vitro* platelet aggregation or immunological test results as only a few specialized laboratories perform these tests routinely and the results are available at best after several hours. These tests are however necessary to assist in diagnosis of the complication as the risk of thrombosis is very high if heparin treatment is continued.

- 3) - prevention or treatment of HIT-related thrombotic complications.

If continued anticoagulant therapy appears to be essential, heparin must be replaced by an antithrombotic agent of a different group such as sodium danaparoid or hirudin, prescribed at curative or preventive doses on a case-by-case basis.

Replacement by oral anticoagulants can only take place after the platelet count has reverted to normal due to the risk of exacerbation of thrombosis by oral anticoagulants.

- **Replacement of heparin by oral anticoagulants**

Clinical monitoring and laboratory tests (prothrombin time expressed as the INR) must be intensified to monitor the effect of oral anticoagulants.

As there is an interval before the oral anticoagulant reaches its maximum effect, heparin therapy should be continued at a constant dose for as long as necessary in order to maintain INR within the desired therapeutic range, for the indication in two successive tests.

- **Monitoring of anti-factor Xa activity**

As most of the clinical studies which demonstrated the efficacy of LMWH were conducted using a dose based on bodyweight without specific laboratory monitoring, the usefulness of laboratory tests for assessing the efficacy of LMWH treatment has not been established. However, laboratory tests, i.e. monitoring of anti-Xa activity may be useful in managing the risk of bleeding in certain clinical conditions often associated with a risk of overdose.

These situations mainly involve the curative indications of LMWH, due to the doses administered, in patients with:

- o severe and mild to moderate renal failure (creatinine clearance of approximately 30 ml/min to 60 ml/min calculated using the Cockcroft formula). As LMWH is primarily eliminated by the renal route, unlike standard unfractionated heparin, any renal failure can result in relative overdose.
- o extreme high or low bodyweight (thinness or even cachexia, obesity);
- o unexplained bleeding.

In contrast, laboratory monitoring is not recommended at prophylactic doses if the LMWH treatment complies with the therapeutic recommendations (particularly treatment duration), nor during hemodialysis.

To detect possible heparin accumulation following repeated administration, it is recommended, if necessary, to collect a blood sample at peak activity (based on available data), i.e. approximately 4 hours after the third injection when the drug is given as 2 subcutaneous injections per day.

Repeating anti-Xa activity assays to determine blood heparin levels, for example every 2 to 3 days, should be decided on a case-by-case basis, depending on the results of the preceding assay, and a possible LMWH dose adjustment should be considered.

The anti-Xa activity observed varies for each LMWH and each dosage regimen.

For information, based on available data, the mean value ( $\pm$  standard deviation) observed 4 hours after the 7<sup>th</sup> injection of enoxaparin given at a dose of 1mg (**100 anti-Xa IU)/kg/injection** b.i.d. was **1.20  $\pm$  0.17 anti-Xa IU/ml**.

This mean value was observed during clinical trials for anti-Xa activity assays carried out by a chromogenic method (amidolytic).

- **Activated partial thromboplastin time (aPTT)**

Some LMWHs moderately increase aPTT. As no clinical relevance has been established, monitoring of treatment using this test is of no use.

*Spinal/epidural anesthesia in patients given preventive treatment with LMWH*

As with other anti-coagulants, there have been rare cases of spinal hematomas neuraxial haematomas reported with the concurrent use of enoxaparin sodium and spinal/epidural anaesthesia resulting in long-term or permanent paralysis. These events are rare with enoxaparin sodium dosage regimens 40 mg once daily or lower. The risk is greater with higher enoxaparin sodium dosage regimens, use of post-operative indwelling catheters or the concomitant use of additional drugs affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (See section 4.5 Interactions with Other Medicines). The risk also appears to be increased by traumatic or repeated neuraxial puncture or in patients with a history of spinal surgery or spinal deformity.

To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of enoxaparin sodium and epidural or spinal anaesthesia/analgesia, the pharmacokinetic profile of the drug should be considered (see section 5.2 Pharmacokinetics). Placement and removal of the needle/catheter is best performed when the anticoagulant effect of enoxaparin is low.

Placement or removal of an epidural or spinal needle or catheter should be delayed for at least **10-12 hours** after administration of a DVT prophylactic dose of enoxaparin sodium (20 mg or 40 mg once daily), whereas patients receiving higher doses of enoxaparin sodium (1 mg/kg twice daily or 1.5 mg/kg once daily) will require longer delays (**24 hours**). The subsequent enoxaparin dose should be given no sooner than **2 hours** after the needle/catheter removal or insertion. The patient's regular CLEXANE dose may need to be delayed to ensure this. If blood is present during needle/catheter placement, the subsequent dose of CLEXANE should be delayed for **24 hours** after placement.

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural/spinal anaesthesia, extreme vigilance and frequent monitoring must be exercised to detect any signs and symptoms of spinal haematoma such as midline back pain, sensory and motor deficits (numbness or weakness in lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Patients should be instructed to inform their physician immediately if they experience any of the above signs or symptoms. If signs or symptoms of spinal haematoma are suspected, urgent diagnosis and treatment including spinal cord decompression should be initiated.

#### *Situations involving particular risk*

Monitoring of treatment should be intensified in the following cases:

- hepatic insufficiency,
- history of gastro-intestinal ulcers or any other organic lesion likely to bleed,
- chorioretinal vascular disease,
- post-operatively, following cerebral or spinal cord surgery,
- lumbar puncture: this should only be considered taking into account the risk of intra-spinal bleeding and should be postponed whenever possible,
- concomitant use of medicinal products affecting hemostasis (see Section 4.5).

#### *Coronary angioplasty revascularization procedure*

To minimize the risk of hemorrhage during coronary angioplasty for unstable angina, non-Q-wave myocardial infarction and acute ST-segment elevation myocardial infarction, it is recommended that the advised intervals between enoxaparin injections be strictly complied with. It is important to perform hemostasis at the vascular puncture site following coronary angioplasty. If an occlusion device is used, the introducer can be removed immediately. If manual compression is performed, the introducer must be removed 6 hours after the last SC/IV injection of enoxaparin. If enoxaparin treatment is continued, the following injection must be performed at the earliest 6 to 8 hours after removal of the introducer. The puncture site must be monitored to detect any signs of bleeding or hematoma.

#### **4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction**

Certain drugs or therapeutic classes may promote the occurrence of hyperkalemia: potassium salts, potassium-sparing diuretics, conversion enzyme inhibitors, angiotensin II inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, heparins (low-molecular-weight or unfractionated heparin), ciclosporin and tacrolimus, trimethoprim.

Occurrence of hyperkalemia may depend on possible related risk factors.

This risk is potentiated when the above-mentioned drugs are co-administered.

- **Patients under 65 years of age receiving curative LMWH doses and elderly patients (more than 65 years) regardless of the LMWH dose**

##### ***Inadvisable combinations***

- + **Acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses** (and, by extrapolation, other salicylates):  
Increased risk of bleeding (salicylate-induced platelet function inhibition and gastroduodenal mucosal damage).  
Use a non-salicylate antipyretic analgesic (such as paracetamol).
- + **NSAIDs** (systemic use):  
Increased risk of bleeding (NSAID-induced platelet function inhibition and gastroduodenal mucosal damage).  
If co-administration cannot be avoided, close clinical monitoring is required.
- + **Dextran 40** (parenteral use) :  
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function by dextran 40).

##### ***Combinations requiring precautions for use***

- + **Oral anticoagulants**  
Potentiation of the anticoagulant effect.  
When heparin is replaced by an oral anticoagulant, clinical monitoring must be intensified.

##### ***Combinations to take into consideration***

- + **Platelet aggregation inhibitors (other than acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses; NSAIDs): abciximab, acetylsalicylic acid at antiaggregant doses in cardiological and neurological indications, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban.**  
Increased risk of bleeding.
- **Patients under 65 years of age receiving prophylactic LMWH doses**

#### **Combinations to be taken into consideration**

Combined use of drugs affecting various stages of hemostasis potentiates the risk of bleeding. Therefore, regardless of patient age, continued clinical monitoring and, if necessary, laboratory tests must be performed when co-administering LMWHs at prophylactic doses with oral anti-coagulants, platelet aggregation inhibitors (abciximab, NSAIDs, acetylsalicylic acid at any dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) and thrombolytic agents.

#### **4.6 PREGNANCY AND LACTATION**

##### **Pregnancy**

There is no evidence from animal studies that enoxaparin has teratogenic effects. In the absence of any teratogenic effect in animals, no such effect is expected in man.

To date, substances responsible for malformation in humans have proved to be teratogenic in animals during well-conducted studies in two species.

#### **Prophylactic treatment during the first trimester and curative treatment**

There are currently not enough relevant clinical data to evaluate possible teratogenic or fetotoxic effects of enoxaparin when the drug is administered prophylactically during the first trimester or at curative doses throughout pregnancy.

Consequently, as a precautionary measure, enoxaparin should preferably not be administered prophylactically during the first trimester, nor at curative doses throughout pregnancy.

If epidural anesthesia is planned, prophylactic heparin treatment should be interrupted whenever possible at the latest within 12 hours before anesthesia.

Epidural or spinal anesthesia should never be performed during curative treatment with LMWH.

#### **Prophylactic treatment during the second and third trimesters**

To date, there seems to be no evidence from clinical use of enoxaparin in a limited number of pregnancies during the second and third trimesters, that the drug administered at prophylactic doses has any particular teratogenic or fetotoxic effects. However, additional studies are needed to evaluate the effects of exposure under these conditions.

Therefore, prophylactic enoxaparin treatment during the second and third trimesters should only be considered if necessary.

If epidural anesthesia is planned, prophylactic heparin treatment should be interrupted whenever possible at the latest within 12 hours before anesthesia.

#### **Lactation**

Since gastro-intestinal absorption by neonates is unlikely in principle, treatment with enoxaparin is not contraindicated in breast-feeding women.

#### **4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND OPERATE MACHINES**

Not applicable.

#### **4.8 UNDESIRABLE EFFECTS**

The adverse reactions observed in clinical studies and reported in post-marketing experience are detailed below.

Frequencies are defined as follows: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); and very rare ( $< 1/10,000$ ).

Adverse events which have not been observed in clinical trials, but were reported in post-marketing experience are ranked under the frequency "Rare".

#### **Haemorrhages**

In clinical studies, haemorrhages were the most commonly reported reaction. These included major haemorrhages, reported at most in 4.2 % of the patients (surgical patients<sup>1</sup>). Some of these cases have been fatal.

As with other anticoagulants, haemorrhage may occur during enoxaparin therapy in the presence of associated risk factors such as: organic lesions liable to bleed, invasive procedures or the concomitant use of medications affecting haemostasis (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction ). The origin of the bleeding should be investigated and appropriate treatment instituted.

MedDRA system organ class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave MI	Treatment in patients with acute STEMI
Vascular disorders	<p><b>Very common:</b></p> <p>Haemorrhage *</p> <p><b>Rare:</b></p> <p>Retroperitoneal haemorrhage</p>	<p><b>Common:</b></p> <p>Haemorrhage *</p>	<p><b>Very common:</b></p> <p>Haemorrhage *</p> <p><b>Uncommon:</b></p> <p>Intracranial haemorrhage,</p> <p>Retroperitoneal haemorrhage</p>	<p><b>Common:</b></p> <p>Haemorrhage *</p> <p><b>Rare:</b></p> <p>Retroperitoneal haemorrhage</p>	<p><b>Common:</b></p> <p>Haemorrhage *</p> <p><b>Uncommon:</b></p> <p>Intracranial haemorrhage,</p> <p>Retroperitoneal haemorrhage</p>

\*: such as haematoma, ecchymosis other than at injection site, wound haematoma, haematuria, epistaxis and gastro-intestinal haemorrhage.

In addition, in post marketing experience:

**Rare:** Cases of spinal haematoma (or neuraxial haematoma) have been reported with the concurrent use of enoxaparin sodium as well as spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture and post operative indwelling catheters. These reactions have resulted in varying degrees of neurologic injuries including long-term or permanent paralysis (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

<sup>1</sup> In surgical patients, haemorrhage complications were considered major: (1) if the haemorrhage caused a significant clinical event, or (2) if accompanied by an haemoglobin decrease  $\geq 2$  g/dL or transfusion of 2 or more units of blood products. Retroperitoneal and intracranial haemorrhages were always considered major.

### Thrombocytopenia and thrombocytosis

MedDRA system organ class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave MI	Treatment in patients with acute STEMI
Blood and lymphatic system disorders	<p><b>Very common:</b></p> <p>Thrombocytosis*</p> <p><b>Common:</b></p> <p>Thrombocytopenia</p>	<p><b>Uncommon:</b></p> <p>Thrombocytopenia</p>	<p><b>Very common:</b></p> <p>Thrombocytosis *</p> <p><b>Common:</b></p> <p>Thrombocytopenia</p>	<p><b>Uncommon:</b></p> <p>Thrombocytopenia</p>	<p><b>Common:</b></p> <p>Thrombocytosis*</p> <p>Thrombocytopenia</p> <p><b>Very rare:</b></p> <p>Immuno-allergic thrombocytopenia</p>

\*: Platelet increased > 400 G/L



In addition, in post marketing experience:

**Rare:** Cases of immuno-allergic thrombocytopenia with thrombosis; in some of them thrombosis was complicated by organ infarction or limb ischaemia (see section 4.4 Special warnings and precautions for use: Monitoring).

### Other clinically relevant adverse reactions

These reactions are presented below, whatever the indications, by system organ class, frequency grouping and decreasing order of seriousness.

MedDRA system organ class	All indications
Immune system disorders	<i>Common:</i> Allergic reaction <i>Rare:</i> Anaphylactic / anaphylactoid reaction
Hepatobiliary disorders	<i>Very common:</i> Hepatic enzymes increase (mainly transaminases **)
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Common:</i> Urticaria, pruritus, erythema, <i>Uncommon:</i> Bullous dermatitis
General disorders and administration site conditions	<i>Common:</i> Injection site haematoma, injection site pain, other injection site reaction* <i>Uncommon:</i> Local irritation; skin necrosis at injection site
Investigations	<i>Rare:</i> Hyperkalemia

\*: such as injection site oedema, haemorrhage, hypersensitivity, inflammation, mass, pain, or reaction (NOS)

\*\* : transaminases levels > 3 times the upper limit of normality

In addition, in post marketing experience:

- Skin and subcutaneous disorders

### Rare:

- Cutaneous vasculitis, skin necrosis usually occurring at the injection site (these phenomena have been usually preceded by purpura or erythematous plaques, infiltrated and painful). Treatment with enoxaparin sodium must be discontinued.

- Injection site nodules (inflammatory nodules, which were not cystic enclosure of enoxaparin). They resolve after a few days and should not cause treatment discontinuation.

Valve thrombosis in patients with prosthetic heart valves have been reported rarely, usually associated with inadequate dosing (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Long term treatment with heparin has been associated with a risk of osteoporosis. Although this has not been observed with enoxaparin the risk of osteoporosis cannot be excluded.

Heparin products can cause hypoaldosteronism which may result in an increase in plasma potassium. Rarely, clinically significant hyperkalaemia may occur particularly in patients with chronic renal failure and diabetes mellitus (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

#### 4.9 OVERDOSE

Accidental overdose following subcutaneous administration of massive doses of low-molecular-weight heparin may result in hemorrhagic complications.

In case of hemorrhage, certain patients can be treated with protamine sulfate, taking the following factors into account:

- its efficacy is far lower than that reported in overdoses with unfractionated heparin,
- due to its undesirable effects (particularly anaphylactic shock), the benefit/risk ratio of protamine sulfate should be carefully weighed beforehand.

Neutralization is performed by slow intravenous injection of protamine (sulfate or hydrochloride).

The protamine dose required depends on:

- the heparin dose injected (100 anti-heparin units of protamine neutralizes the activity of 100 anti-Xa IU of low-molecular-weight heparin), if enoxaparin sodium was administered within the last 8 hours.
- the time since the heparin injection:
  - an infusion of 50 anti-heparin units of protamine per 100 anti-Xa IU of enoxaparin sodium may be administered if enoxaparin sodium was given more than 8 hours previously, or if a second dose of protamine seems necessary.
  - if the injection of enoxaparin sodium was given more than 12 hours previously, it is not necessary to administer protamine.

These recommendations concern patients with normal renal function receiving repeated doses.

Nevertheless, the anti-Xa activity cannot be completely neutralized.

Furthermore, the neutralization may be transient due to the absorption pharmacokinetics of low-molecular-weight heparin, which may require dividing the total calculated dose of protamine into several injections (2 to 4) given over 24 hours.

In principle, no serious consequences are likely after ingestion of low-molecular-weight heparin, even in massive quantities (no cases reported), due to the very low gastric and intestinal absorption of the drug.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: **ANTITHROMBOTIC AGENT**, ATC code: **B01 AB 05**

Enoxaparin is a low-molecular-weight heparin in which the antithrombotic and anticoagulant activities of standard heparin have been dissociated.

It is characterized by higher anti-Xa activity than anti-IIa or antithrombin activity.

For enoxaparin, the ratio between these two activities is 3.6.

At prophylactic doses, it does not significantly affect the aPTT.

At curative doses, aPTT can be prolonged by 1.5 to 2.2 times the control

time at peak activity. This prolongation reflects the residual antithrombin activity.

### **Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, in combination with a thrombolytic agent in patients who are eligible or not for subsequent coronary angioplasty.**

In a large multicenter study, 20 479 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction having received fibrinolytic treatment were randomized to receive either: enoxaparin as an IV bolus injection of 30mg(3 000 anti-Xa IU) immediately followed by a dose of 1mg(100 anti-Xa IU)/kg SC, then by an SC injection of 1mg(100 anti-Xa IU)/kg every 12 hours, or unfractionated heparin by the IV route as a bolus injection of 60 IU/kg (maximum 4 000 IU) followed by a continuous infusion at a dose adjusted to the activated partial thromboplastin time. The SC injections of enoxaparin were administered until discharge from hospital or for a maximum period of 8 days (in 75% of cases for at least 6 days). Half the patients receiving heparin were administered the drug for less than 48 hours (in 89.5% of cases  $\geq$  36 hours). All the patients were also treated with aspirin for at least 30 days. The enoxaparin dosage was adjusted for patients aged 75 years or more: 0.75mg(75 IU)/kg as an SC injection every 12 hours, without an initial IV bolus injection.

During the study, 4 716 (23%) patients underwent coronary angioplasty under antithrombotic treatment using blinded study drugs. Patients did not receive an additional dose if the last SC injection of enoxaparin had been given less than 8 hours before balloon inflation, or, received an IV bolus injection of 0.3mg(30 anti-Xa IU)/kg if the last SC injection of enoxaparin had been given more than 8 hours before balloon inflation.

Enoxaparin significantly reduced the incidence of primary end point events (composite end point consisting of myocardial infarction relapse and all-cause mortality within 30 days after inclusion: 9.9% in the enoxaparin group *versus* 12.0% in the unfractionated heparin group (relative risk reduction of 17% ( $p<0.001$ )). The incidence of myocardial infarction relapse was significantly lower in the enoxaparin group (3.4% *versus* 5%,  $p<0.001$ , relative risk reduction 31%). The incidence of deaths was lower in the enoxaparin group, with no statistically significant difference between the groups (6.9% *versus* 7.5%,  $p=0.11$ ).

The benefit of enoxaparin in terms of the primary endpoint was consistent, irrespective of sub-group: age, sex, location of myocardial infarction, history of diabetes or myocardial infarction, type of thrombolytic administered and interval between the first clinical signs and treatment initiation.

Enoxaparin demonstrated a significant benefit *versus* unfractionated heparin in terms of the primary efficacy criterion, both in patients who had undergone coronary angioplasty within 30 days after inclusion (10.8% *versus* 13.9%, 23% reduction in relative risk) and in patients who did not have coronary angioplasty (9.7% *versus* 11.4%, 15% reduction in relative risk).

The incidence of major bleeding at 30 days was significantly higher ( $p<0.0001$ ) in the enoxaparin group (2.1%) *versus* the heparin group (1.4%). There was a higher incidence of gastrointestinal bleeding in the enoxaparin group (0.5%) *versus* the heparin group (0.1%), while the incidence of intracranial bleeding was similar in both groups (0.8% with enoxaparin *versus* 0.7% with heparin).

The analysis of the composite criteria measuring overall clinical benefit showed statistically significant superiority ( $p<0.0001$ ) for enoxaparin *versus* unfractionated heparin: a relative risk reduction of 14% in favor of enoxaparin (11.0% *versus* 12.8%) for the composite criteria consisting of death, myocardial infarction relapse, or major bleeding (TIMI criteria) at 30 days, and of 17% (10.1% *versus* 12.2%) for the composite criteria consisting of death, myocardial infarction relapse or intracranial bleeding at 30 days.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetic parameters of enoxaparin have been evaluated based on the time course of plasma anti-Xa and anti-IIa activity at the recommended doses (validated amidolytic methods) following single and repeated sub-cutaneous administration, and following single intravenous injection.

### **Bioavailability**

Subcutaneously administered enoxaparin is rapidly and almost completely absorbed (nearly 100%). Peak plasma activity is observed between 3 and 4 hours after administration.

This peak activity (expressed as anti-Xa IU) is  $0.18 \pm 0.04$  (after 2 000 anti-Xa IU),  $0.43 \pm 0.11$  (after 4 000 anti-Xa IU) in prophylactic treatment, and  $1.01 \pm 0.14$  (after 10 000 anti-Xa IU) in curative treatment.

An IV bolus injection of 3 000 anti-Xa IU followed by 100 anti-Xa IU/kg by the SC route every 12 hours leads to a first peak in anti-Factor Xa levels of 1.16 IU/ml (n=16) and a mean exposure corresponding to 88% of the steady state level. Steady state is reached as of the second day of treatment.

Enoxaparin pharmacokinetics appear to be linear over the recommended dose ranges. Intra-patient and inter-patient variability is low. After repeated subcutaneous administration of 4 000 anti-Xa IU once daily in healthy volunteers, the steady state is reached on day 2 with mean enoxaparin activity of approximately 15% higher than that obtained after a single dose. Steady-state enoxaparin activity levels are well predicted by single dose pharmacokinetics. After repeated subcutaneous administration of 100 anti-Xa IU/kg b.i.d., the steady state is reached between day 3 and 4 with mean exposure about 65% higher than after a single dose, and with maximum and minimum anti-Xa activity of about 1.2 and 0.52 anti-Xa IU/ml, respectively. Based on enoxaparin sodium pharmacokinetics, this difference in steady state is expected and is within the therapeutic range.

Plasma anti-IIa activity after subcutaneous administration is about 10-fold lower than anti-Xa activity. The mean maximum anti-IIa activity is observed approximately 3 to 4 hours following subcutaneous injection, and reaches 0.13 anti-IIa IU/ml following repeated administration of a 100 anti-Xa IU/kg dose b.i.d.

No pharmacokinetic interaction has been observed between enoxaparin and the thrombolytic agent when co-administered.

### **Distribution**

The volume of distribution of enoxaparin anti-Xa activity is about 5 liters and is close to the blood volume.

### **Metabolism**

Enoxaparin is metabolized mainly in the liver (desulfation, depolymerization).

### **Elimination**

Following subcutaneous injection, the apparent anti-Xa activity elimination half-life is higher for low-molecular-weight heparins than for unfractionated heparins.

Enoxaparin exhibits a monophasic elimination pattern with a half-life of about 4 hours after a single subcutaneous dose to about 7 hours after repeated dosing.

With low-molecular-weight heparin, plasma decay occurs more quickly for anti-IIa activity than for anti-Xa activity.

Enoxaparin and its metabolites are eliminated via the renal route (nonsaturable mechanism) and by the biliary route.

Renal clearance of fragments with anti-Xa activity accounts for about 10% of the administered dose, and total renal excretion of active and non-active compounds for 40% of the dose.

### 5.3 Preclinical safety data

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of enoxaparin.

Enoxaparin was not mutagenic in *in vitro* tests, including the Ames test, the forward mutation test at the thymidine kinase (TK) locus of L5178Y mouse lymphoma cells, and human lymphocyte chromosomal aberration test, and the *in vivo* rat bone marrow chromosomal aberration test.

Enoxaparin was found to have no effect on fertility or reproductive performance of male and female rats at SC doses less than 20 mg/kg/day.

Teratogenicity studies have been conducted in gravid rats and rabbits at SC doses of enoxaparin less than 30 mg/kg/day.

There was no evidence of teratogenic effects or fetotoxicity due to enoxaparin.

Besides the anticoagulant effects of enoxaparin, there was no evidence of adverse effects during the following toxicity studies:

- 15 mg/kg/day in 13-week subcutaneous toxicity studies in rats and dogs
- 10 mg/kg/day in 26-week subcutaneous and intravenous toxicity studies in rats and monkeys.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Prefilled syringes : Water for injection.  
Multi Dose Vials : Benzyl alcohol, water for injection

### 6.2 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. Do not refrigerate or freeze.  
To be stored in the original packaging

### 6.3 Shelf-life

Multi Dose Vials : after use for the first time, to be stored at a temperature not exceeding 25°C for a maximum of 28 days.

### 6.4 Nature and contents of outer packaging

#### **Clexane pre-filled syringes (100mg/ml)**

0.2 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes  
0.2 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system  
0.4 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes  
0.4 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system  
0.6 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes  
0.6 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system  
0.8 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes.  
0.8 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system  
1.0 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes

1.0 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system

**Clexane Forte pre-filled Syringes (150mg/ml)**

0.8 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes

0.8 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system

1.0 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes

1.0 ml solution for injection in prefilled (glass) syringes with safety system

**Clexane Multidose Vial (100mg/ml)**

3ml injection for solution in multidose vials – box of 1 vial

**6.5 Special precautions for disposal and handling**

Dispose of the product safely as instructed by your healthcare professional.

For prefilled syringes with a safety system:

Clexane/ Clexane Forte is a solution for injection in prefilled syringes with an automatic safety system intended to prevent accidental needle sticks after injection. Instructions on how to use the device are provided in the Package Leaflet.

**7. Manufacturer**

Clexane pre-filled syringes (100mg/ml)– Sanofi Winthrop Industrie France

Clexane Forte pre-filled syringes (150mg/ml)– Sanofi Winthrop Industrie France

Clexane Multi Dose Vials – Sanofi-aventis Spain

**8. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

sanofi-aventis Israel Ltd. P.O.B. 8090 Netanya 42504

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

**תרופה זו חייבת במרשם רופא** - התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה:**

**שם התכשיר וצורתו:** קלקסן 20 מ"ג, 40 מ"ג, 60 מ"ג, 80 מ"ג, 100 מ"ג זריקות

**שם התכשיר וצורתו:**

קלקסן פורטה 120 מ"ג, 150 מ"ג זריקות

**הרכב:** חומר פעיל וכמותו:

כל **מזרק/ מזרק מוכן לשימוש** עם מנגנון בטיחות מכיל:

Enoxaparin Sodium 20mg , 40mg, 60mg , 80mg, 100mg, 120mg , 150mg

Enoxaparin Sodium	
קלקסן 20	20 מ"ג
קלקסן 40	40 מ"ג
קלקסן 60	60 מ"ג
קלקסן 80	80 מ"ג
קלקסן 100	100 מ"ג
קלקסן פורטה 120	120 מ"ג
קלקסן פורטה 150	150 מ"ג

חומר פעיל וכמותו:

כל **מזרק/ מזרק** עם מנגנון בטיחות מכיל:

Enoxaparin Sodium		מים להזרקה
קלקסן 120	120 מ"ג	0.8 מ"ל
קלקסן 150	150 מ"ג	1 מ"ל

חומרים בלתי פעילים ראה סעיף 6

מרכיבים בלתי פעילים: מים להזרקה

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.**

שמור על עלון זה, ייתכן ותצטרך לקרוא בו שוב.

עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה.

תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

אם תופעת לוואי מחמירה או אם הופיעה תופעת לוואי שלא מצוינת בעלון זה אנא פנה לרופא או לרוקח.

אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

## 1. למה מיועדת התרופה:

**התרופה משמשת** למניעה וטיפול בהיווצרות קרישי דם וכן לטיפול בסוגים מסוימים של אנגינה ואוטם בשריר הלב.

פעילות רפואית: מניעה וטיפול בהיווצרות קרישי דם וכן לטיפול בסוגים מסוימים של אנגינה ואוטם בשריר הלב.

**קבוצה תרפויטית:** נוגד קרישה מקבוצת הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך

## 2. לפני שימוש בתרופה:

מתי אין להשתמש בתכשיר?

אין להשתמש אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה, הפרין או נגזרותיו כולל תכשירים אחרים של הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך.  
אין להשתמש בחולים שסבלו בעבר מירידה במספר הטסיות בעקבות טיפול בהפרין ונגזרותיו, בחולים הסובלים מדימום או חולים בסיכון גבוה לדימום בלתי מבוקר, אם הנך סובל מפציעה פנימית או חיצונית שקיים סיכון סיכון לדימום ממנה, משבץ על רקע דימומי.  
**אם אתה סובל מדלקת בלב, דלקת זיהומית חריפה בלב.**

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול בתרופה ספר לרופא אם:

הינך סובל מלחץ דם גבוה, מליקוי בתפקוד הכליה או הכבד, אם הינך בעל מסתמים מלאכותיים, מסוכרת או ממחלת עיניים הנקראת diabetic retinopathy (בעיות בכלי דם בעיניים כתוצאה מסוכרת), מבעיות במערכת הדם ( כגון קרישה וכו'), מעודף משקל או מתת-משקל.

אם הינך סובל או סבלת בעבר מחבלות או דימום עקב טיפול בתכשירי הפרין אם סבלת בעבר משבץ או מכיב קיבה.  
אם עברת לאחרונה ניתוח עיניים /ראש  
אם גילך מעל 65 הינך מבוגר (מעל גיל 65)

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול

אם הינך בהריון, מניקה.

חשוב במיוחד לידע את הרופא אם הנך בהריון ובעלת מסתמים מלאכותיים.

אם הנך בעלת מסתמים מלאכותיים

אם הינך סובלת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד:

הלב/ואו כלי דם, לחץ דם גבוה

עיניים (כגון גלאוקומה)

הכבד

הכליה/מערכת השתן

מערכת העיכול (כגון אולקוס)

מערכת הדם (כגון קרישה וכו')

סוכרת

עליך לידע את הרופא המטפל באם סבלת בעבר מדימום עקב טיפול בתכשיר הפרין, סבלת משבץ, כיב קיבה או אם עברת לאחרונה ניתוח עיניים /ראש, אם הנך סובל מעודף משקל או תת משקל, אם הנך מעל גיל 65.

אזהרות:

לפני תחילת הטיפול בתרופה זו, ולעיתים במהלך הטיפול, יש לערוך בדיקות דם.

אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. זה מפני שקלקסן יכול להשפיע על פעילות של תרופות אחרות ותרופות אחרות יכולות להשפיע על פעילותו.

במיוחד אל תיקח את התרופה הזו וידע את הרופא אם אתה משתמש בתרופה הנקראת הפרין לטיפול בקרישי דם.

ספר לרופא שלך אם אתה לוקח את התרופות הבאות:

- וורפרין- תרופה לדילול דם מעכב קרישה הנלקח דרך הפה
- אספירין, אביקסימאב, אפטיפיבאטייד, אילופרוסט, טיקלופידין, קלופידוגרל, טירופיבאן, או תרופות אחרות המעכבות הצממת טסיות דם
- זריקות דקסטרן - המשמשות כתחליף דם



- איבופרופן, דיקלופנק, קטורולק או תרופות אחרות המשמשות לטיפול בכאב ונפיחות בדלקת פרקים ומחלות אחרות
- אנטיסטריפטאז, סטרפטוקינאז, אוריקינאז - תכשירים לפירוק קרישי דם
- פרדניסולון, דקסמזון או תרופות אחרות – לטיפול באסטמה, דלקת פרקים ראומטית ומצבים אחרים.
- סולפינפירזון - לטיפול בסוכרת
- חומצה וולפראית - לטיפול בעוויתות
- תכשירים משתנים כמו – ספירינולקטון, טריאמתרן, אמילוריד. העלולים להעלות את רמות האשלגן בדמך, כשנלקחים עם קלקסן.

הרופא שלך עשוי לשנות את אחת מהתרופות שלך או לבצע לך בדיקות דם תקופתיות על מנת לוודא שלקיחת התרופות הללו עם קלקסן אינה גורמת לך לנזק.

#### תגובות בין תרופתיות:

אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה הטיפול בתרופה אחרת עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות. במיוחד, לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: אספירין, סליצילטים, תרופות לא סטרואידיות הניתנות לטיפול בדלקת וחום (NSAID) מעכבי הצממת טסיות דם (כגון: אביקסימאב, אפטיפיבאטייד, אילופרוסט, טיקלופידין, קלופידוגרל, טירופיבאן) מעכבי קרישה הנלקחים דרך הפה (המעכבים ויטמין K) כגון קומדין תכשירים תרומבוליטיים כגון אנטיסטריפטאז, סטרפטוקינאז, אוריקינאז סטראאידים סולפינפירזון (לטיפול בסוכרת) חומצה וולפראית (לטיפול בעוויתות) דקסטרן

#### ניתוחים והרדמה

אם הינך עומד לעבור ניקור עמוד השדרה או ניתוח המצריך הרדמה אפידוראלית או ספינאלית, ספר לרופא שלך על שימוש בקלקסן. ספר לרופא שלך גם אם יש לך בעיות עם עמוד השדרה או אם עברת בעבר ניתוח בעמוד השדרה.

#### הריון והנקה

ספרי לרופא שלך לפני שימוש בתרופה זו אם הינך בהריון, עשויה להיכנס להריון או חושבת שאת בהריון. אין להשתמש בתרופה זו אם הינך בהריון ובעלת מסתמים מלאכותיים, כיוון שאת עשויה להיות בסיכון מוגבר לפיתוח קרישי דם. אם בכוננתך להניק עליך להתייעץ עם הרופא.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות רופא. עליך להתייעץ עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.

לפני השימוש בתרופה ייתכן והרופא שלך יפנה אותך לביצוע בדיקות דם.

כשהינך בבית חולים, רופא או אחות בד"כ יתנו לך את התרופה, כיוון שהיא ניתנת בהזרקה. כשתגיע הביתה יתכן ותצטרך להמשיך להזריק קלקסן בעצמך (ראה הוראות הזרקה בהמשך). קלקסן ניתן בדרך-כלל בהזרקה תת-עורית.

#### מינון

המינון ואופן הטיפול יקבע ע"י הרופא בלבד. מינון הקלקסן תלוי בסיבה בה אתה משתמש בקלקסן. אם הינך סובל מבעיות בכליות יתכן ותצטרך מינון נמוך יותר של קלקסן.

אין לעבור על המנה המומלצת.

#### אם הזרקת בטעות מינון גבוה מהנדרש:

אם אתה חושב שהשתמשת ביותר מדי או פחות מדי קלקסן, התייעץ מיד עם הרופא שלך, גם אם אינך חווה תופעות חריגות. אם ילד הזריק או בלע בטעות קלקסן, פנה מיד לחדר מיון של בית חולים.

#### אם שכחת להזריק את התרופה

אם שכחת להזריק לעצמך קלקסן בזמן הדרוש, יש להזריק מנה מיד כשזכרת.

**אל תזריק לעצמך מנה כפולה באותו יום כפיצוי על המנה שנשכחה.** ניהול יומן יעזור לך לוודא שאינך שוכח מנה.

#### אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. חשוב להמשיך את הזריקות עד שהרופא שלך יורה לך להפסיק. אם תפסיק את הטיפול לפני הזמן עליו המליץ הרופא אתה עלול לפתח קרישי דם שעלול להיות מאד מסוכן.

#### בדיקות ומעקב

לפני תחילת הטיפול בתרופה זו, ולעיתים במהלך הטיפול, יש לערוך בדיקות דם. שימוש בקלקסן עשוי להשפיע על תוצאות של בדיקות דם מסוימות. חשוב שתיידע את הרופא שלך על נטילת קלקסן, לפני ביצוע בדיקות דם.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

מינון:  
מינון לפי הוראות הרופא בלבד.  
תרופה זו אינה מיועדת לטיפול בילדים.

אופן השימוש:  
ראה הוראות מפורטות בהמשך העלון.  
התכשיר מיועד להזרקה תת עורית בלבד (אלא אם ניתן במהלך המודיאליזה).  
אין להזריק לתוך השריר.

\*\*\*\*\*  
ניצד תוכלו' לסייע להצלחת הטיפול?  
\*\*\*\*\*

עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על ידי הרופא.  
גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם רופא.

#### 4. תופעות לוואי

כמו לכל תרופה, השימוש בקלקסן עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבל מאף אחת מהן.

**יש לפנות לרופא או לחדר מיון מיד אם אתה חש באחת התופעות הללו:**

שכיח מאד (מתרחש ביותר מ-1 מתוך 10 אנשים):  
דימום חזק מפציעה.

שכיח (מתרחש ב-1 עד 10 מתוך 100 אנשים):  
הופעת פריחה כואבת של אקזמות אדומות כהות מתחת לעור, אשר אינן נעלמות כשאתה לוחץ עליהן. אתה יכול גם לראות כתמים ורודים על עורך. הכתמים הללו בד"כ מופיעים באזור ההזרקה.

לא שכיח (מתרחש ב-1 עד 10 מתוך 1000 אנשים):  
כאב ראש חמור המופיע באופן פתאומי, עלול להיות סימן של דימום מוחי.  
הרגשת נפיחות, או אי נוחות בקיבה, עלול להיות סימן לדימום בקיבה.

נדיר (מתרחש בפחות מ-1 מתוך 1000 אנשים):  
תגובה חזקת אלרגית כגון: הסימנים יכולים לכלול: פריחה אדומה בעור, אף, בעיות בנשימה או בבלעיה, נפיחות בשפתיים, גפנים, בגרון או בלשון. עליה בתאי דם לבנים (אנאלינפיליה) – לעיתים בהמשך לתגובה עורית.  
תחושת עקצוץ, נימול וחולשת שרירים, במיוחד בפלג גופך התחתון או איבוד שליטה על הסוגרים (אינך מסוגל לשלוט על עשיית הצרכים) לאחר שעברת ניקור בעמוד השדרה או הרדמה בעמוד השדרה.

התייעץ עם הרופא שלך בהקדם האפשרי אם אתה חש באחת מהתופעות הבאות:  
שכיח (מתרחש ב-1 עד 10 מתוך 100 אנשים):

אתה נפצע ביתר קלות מהרגיל, יכול להיות כתוצאה מבעיה בקרישת הדם (טרומבוציטופניה).  
אתה חש כאב, נפיחות או אדמומיות גירוי באזור ההזרקה, בד"כ משתפר תוך כמה ימים.

נדיר (מתרחש בפחות מ-1 מתוך 1000 אנשים):  
אם יש לך שסתום לב מכני, טיפול בקלקסן עלול שלא להספיק למניעת היווצרות קרישי דם. אתה עלול לחוש קשיי נשימה, עייפות או קושי לבצע פעילות גופנית, כאב בחזה, נימול, הרגשת חולי או אובדן הכרה. הסיבה לכך עלולה להיות קרישי דם על השסתום.

**תופעות נוספות עליהן אתה צריך להתייעץ עם הרופא, במידה והן מטרידות אותך:**

שכיח מאד (מתרחש ביותר מ-1 מתוך 10 אנשים):

עלייה באנזימי כבד בבדיקות דם. הערכים בד"כ חוזרים להיות תקינים לאחר הפסקת שימוש בקלקסן.

נדיר (מתרחש בפחות מ-1 מתוך 1000 אנשים):

שינוי עליה ברמת האשלגן בדם. עלול לקרות אצל אנשים הסובלים מבעיות בכליות או מסוכרת. הרופא שלך יוכל לבדוק זאת על ידי ביצוע בדיקת דם.

שכיחות לא ידועה:

שימוש בקלקסן במשך תקופה ארוכה עלול להגביר את הסיכון לאוסטאופורוזיס, מצב בו עולה הסיכון לשברים בעצמות.

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או נמשכת יותר ממספר ימים או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הזכרתי בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

תופעות לוואי:  
בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון:  
חבורה במקום ההזרקה, עלייה באנזימי כבד, עלייה באשלגן בדם, כפי שקורה בטיפול בהפרין קיים סיכון לאוסטאופורוזיס  
בטיפול ממושך.  
נדיר עליה בתאי דם לבנים (אאוזינופיליה) לעיתים בהמשך לתגובה עורית.

תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:  
תגובות אלרגיות כגון: פריחה ואודם בעור, חום, בעיות בנשימה, נפיחות בשפתיים, פנים, גרון או לשון (נדיר): הפסק  
הטיפול ופנה לרופא.  
דימום, כאב ראש חמור המופיע באופן פתאומי, הרגשת אי נוחות בקיבה, הופעת פריחה או נקודות אדומות מתחת לעור,  
תגובה עורית חמורה המופיעה באזור ההזרקה (נדיר): המשך בטיפול ופנה לרופא מיד!  
בכל מקרה שבו הינך מרגישה תופעות לוואי שלא ציינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם  
הרופא מיד.

## 5. איך לאחסן את התרופה?

מנעי הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך  
תמנע הרעלה. אל תגרמי להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס  
ליום האחרון של אותו חודש.

אין לאחסן בטמפרטורה העולה על 25°C, אין לאחסן במקרר או להקפיא במקפיא.

## 6. מידע נוסף?

נוסף על החומר הפעיל, התרופה מכילה גם מים להזרקה.  
כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה: קלקסן היא תמיסה צלולה, בתוך מזרקים מוכנים לשימוש עם מחט ומכסה מגן.

כל אריזה של קלקסן מכילה 2 מזרקים, כל אריזה של קלקסן פורטה מכילה 10 מזרקים.

עלון זה לא כולל את כל המידע על התכשיר, אם יש לך שאלה כלשהי או אינך בטוח בדבר מה אנא פנה לרופא.

בעל הרישום וכתובתו: סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ, ת.ד. 8090 נתניה 42504

יצרן: סאנופי ווינטרופ תעשיות, צרפת

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: אוקטובר 2012

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:  
קלקסן: 467726037, קלקסן פורטה: 1206030007

לשם הפשטות והקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

### המלצות להזרקה נוחה ובטוחה של קלקסן וקלקסן פורטה. מזרקים מוכנים לשימוש:

#### כיצד להזריק לעצמך קלקסן

אם הנך מסוגל להזריק לעצמך קלקסן, הרופא או האחיות יראו לך כיצד לעשות זאת. אל תנסה להזריק לעצמך אם לא עברת  
הדרכה כיצד לעשות זאת. אם אינך בטוח מה לעשות פנה לרופא או לאחות באופן מיידי.

#### לפני הזרקה קלקסן לעצמך

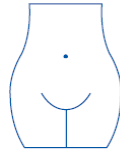
- בדוק את תאריך התפוגה הרשום על גבי התרופה. אל תשתמש אם התאריך חלף.
- בדוק אם המזרק לא נפגע ושהתרופה בתוכו הינה תמיסה צלולה. אם לא, השתמש במזרק אחר של קלקסן.
- וודא שהנך יודע כמה עליך להזריק.
- בדוק את בטנך על מנת לראות אם ההזרקה הקודמת גרמה לאדמומיות, שינוי בצבע העור, נפיחות, הפרשה דרך  
העור, או אם עדיין קיימת תחושת כאב, אם כן, פנה לרופא או לאחות.
- החלט היכן הנך מתכנן להזריק את התרופה. שנה את מקום ההזרקה מפעם לפעם, מצד ימין של הבטן לצד  
שמאל של הבטן, יש להזריק קלקסן מתחת לעור שבבטן אך לא קרוב מדי לטבור או לרקמה צלקתית (לפחות 5  
ס"מ מרווח ממקומות אלו).

## הוראות הזרקה עצמית של קלקסן

1. רחץ **יש-לרחוץ** את הידיים ואת מקום ההזרקה **המיועד** במים וסבון ולייבשם.

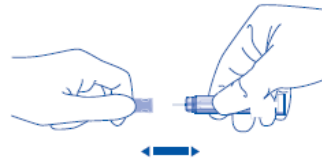


2. **שב** **יש-לשבת** או לשכב בתנוחה נוחה ו**ל**וודא שהנך רואה את אזור ההזרקה המיועד.



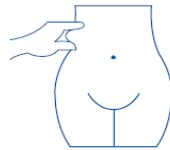
3. בחר באזור הזרקה באחד מצידיו הבטן, במרחק של לפחות 5 ס"מ **הצידה** מהטבור. **זכור** : אל תזריק לעצמך במרווח של פחות מ 5 ס"מ סביב הטבור, רקמה צלקתית או חבורה. יש לשנות את אזורי ההזרקה משני צידי הבטן **מימין** לשמאל, כתלות במקום שבו הזרקת **לאחרונה**. **לסירוגין**. **אין להזריק באזור מצולק או חבול**.

4. הסר **בזהירות** את המכסה המגן מעל המחט והשלך אותו. **המזרק מוכן לשימוש**. **חדא** **שהמחט לא תיגע בדבר על מנת לשמור על ניקיונה**.



אל תלחץ על הבוכנה לפני ההזרקה על מנת להוציא בועות האוויר. פעולה זו יכולה לגרום לאיבוד התרופה. לאחר הסרת מכסה המחט **וודא שהמחט לא תיגע בדבר על מנת לשמור על ניקיונה** (סטריליות).

5. אחוז במזרק ביד שבה הנך כותב, **(כמו עיפרון)**, ובידך השנייה אחוז בעדינות בקפל עור במקום ההזרקה **בבטןך**, בעזרת האגודל והאצבע המורה.



**וודא שהנך מחזיק את קפל העור כל משך ההזרקה.**

6. החזק את המזרק בצורה אנכית כשהמחט פונה כלפי מטה בזווית של 90 מעלות והחדר את מלוא אורך המחט לתוך קפל העור.

7. הזרק את מלוא תכולת המזרק, **כך התרופה תיכנס לרקמה השומנית התת-עורית של הבטן**. **וודא שהנך מחזיק יש-להחזיק** את קפל העור כל משך ההזרקה.



8. הוצא את המחט על ידי משיכתה ישר החוצה. מכסה המגן יכסה את המחט באופן אוטומטי לאחר ריקון מלא של המזרק. כעת ניתן לשחרר את קפל העור. אין לשפשף את מקום ההזרקה.



שים לב : מנגנון הבטיחות, המאפשר שחרור מכסה הבטיחות, יופעל רק לאחר התרוקנות המזרק על ידי לחיצת הבוכנה במלואה. למניעת חבורות, אין לשפשף את מקום ההזרקה לאחר ההזרקה.

9. השלך את המזרק המשומש עם מכסה המגן למיכל לאיסוף מזרקים. הרחק מהישג ידם של ילדים.

1. יש לוודא שהמזרק שבידך מתאים למינון אשר נרשם לך.  
 ❖ קלקסן קיים בחמישה מינונים במזרקים המוכנים לשימוש:

- 20 מ"ג
- 40 מ"ג
- 60 מ"ג
- 80 מ"ג
- 100 מ"ג
- קלקסן פורטה קיים בשני מינונים במזרקים המוכנים לשימוש:
- 120 מ"ג
- 150 מ"ג

2. יש לרחוץ את הידיים ואת מקום ההזרקה במים וסבון ולייבשם.
3. יש לשבת או לשכב בתנוחה נוחה ולוודא שהנך רואה את אזור ההזרקה המיועד.
4. בחר באזור הזרקה באחד מצידו הבטן, במרחק של לפחות 5 ס"מ מהטבור. יש לשנות את אזורי ההזרקה משני צידי הבטן לסירוגין. אין להזריק באזור מצולק או חבול.
5. הסר את המכסה המגן מעל המחט והשליך אותו, וודא שהמחט לא תיגע בדבר על מנת לשמור על ניקיונה.
6. אין להוציא בוועות אוויר. המזרק מוכן לשימוש.
7. אחוז במזרק ביד שבו הנך כותב, כמו עיפרון, ובידך השנייה אחוז בעדינות בקפל עור במקום ההזרקה, בין האגודל והאצבע המורה.
8. החזק את המזרק בזיית של 90 מעלות כשהמחט פונה כלפי מטה והחדרי את מלוא אורך המחט בצורה אנכית לתוך קפל העור.
9. הזרק את מלוא תכולת המזרק, יש להחזיק את קפל העור כל משך ההזרקה.
10. הוצא את המחט על ידי משיכתה ישר החוצה. מכסה המגן יכסה את המחט באופן אוטומטי לאחר ריקון מלא של המזרק. כעת ניתן לשחרר את קפל העור. אין לשפשף את מקום ההזרקה.