

## **VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos:

Ghemaxan 2 000 IU (20 mg) / 0,2 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Ghemaxan 4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Ghemaxan 6 000 IU (60 mg) / 0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Ghemaxan 8 000 IU (80 mg) / 0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Ghemaxan 10 000 IU (100 mg) / 1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

15 000 IU/ml (150 mg/ml) injektioneste, liuos:

Ghemaxan 12 000 IU (120 mg) / 0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Ghemaxan 15 000 IU (150 mg) / 1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Esitäytetyt ruiskut:

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 2 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 20 mg:aa) 0.2 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 4 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 40 mg:aa) 0.4 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 6 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 60 mg:aa) 0.6 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 8 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 80 mg:aa) 0.8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

*10 000 IU (100 mg) / 1 ml*

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 10 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 100 mg:aa) 1 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

15 000 IU/ml (150 mg/ml) injektioneste, liuos

Esitäytetyt ruiskut:

*12 000 IU (120 mg) / 0,8 ml*

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 12 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 120 mg:aa) 0.8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

*15 000 IU (150 mg) / 1 ml*

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariinatriumia 15 000 IU anti-Xa aktiiviteettia (joka vastaa 150 mg:aa) 1 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariinatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Ghemaxan on tarkoitettu aikuisille:
- laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
- laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksiaan liikuntarajoitteisille sisätautipotilaille, joilla on akuutti sairaus (kuten akuutti sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vaikea infektio tai reumatauti) ja suurentunut laskimotromboemolian riski.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemoliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
- tromboosien ehkäisyyn elimistön ulkopuolisessa verenkierrrossa hemodialyysin aikana.
- akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:
  - epästabiliin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
  - akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI), mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri*

- Potilaskohtainen tromboemoliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.  
Kun potilaan tromboemoliariski on kohtalainen, suositeltu enoksapariinatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariinatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyy kohtalainen riski.  
Kun riski on kohtalainen, enoksapariinatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
- Kun potilaan tromboemoliariski on suuri, suositeltu enoksapariinatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariinatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
- Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
- Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboemolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

*Laskimotromboemolian profylaksia sisätautipotilailla*

Enoksapariinatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariinatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävä hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

### *Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito*

Enoksapariinatrium voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille, potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariinatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Enoksapariinin vaihtaminen oraaliseen antikoagulanttiin ja päivävastoin kohdan 4.2 lopussa).

### *Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana*

Suosittelun enoksapariinatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).

Jos potilaan verenvuotoriski on suuri, annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus).

Hemodialyysin aikana enoksapariinatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä; kuitenkin jos muodostuu fibriniirenkaita esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariinatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysin aikana.

### *Akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä: Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)*

- Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoidossa enoksapariinatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.  
Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta latausannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti riippumatta hoitostrategiasta.
- Akutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariinatriumin annos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kaksi ensimmäistä ihon alle annettavaa annosta saavat olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin. Samanaikaisesti trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariinatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
- Annostus vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
- Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariinatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariinatriumia laskimoon boluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg)

### *Pediatriiset potilaat*

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu

### *Läkkäät potilaat*

Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).

Akuutin ST-nousuinfarktin alkuhoidossa 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille ei saa käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg). ja sen jälkeen annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle). Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta* (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

- **Vaikea munuaisten vajaatoiminta:**

Enoksapariinia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 × 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suosittelut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

- **Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta:**

Vaikka annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

### Antotapa

Ghemaxania ei saa antaa lihakseen.

Enoksapariinatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksella, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.

- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Esitäytetty ruisku on välittömästi käyttövalmis.

- Pistotekniikka ihon alle:  
Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariinatrium annetaan syvässä ihonalaisena injektiona.

Kun käytät esitäytettyjä ruiskuja, älä poista ruiskusta ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkkeen määrä on sovittava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä. Neula työnnetään koko pituudeltaan kohtisuorassa ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomaa: Niissä esitäytetyissä ruiskuissa, joissa on neulan suojaava turvajärjestelmä, järjestelmä aktivoidaan pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkkeen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

- Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa):  
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksena, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle. Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua. Enoksapariinatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkkeisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariinatriumin ja muiden lääkkeiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittäväällä määrällä keittosuola- tai dekstroosiliuosta ennen enoksapariinatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkkeestä. Enoksapariinatrium voidaan antaa turvallisesti fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa.
- 3 000 IU (30 mg) aloitusbolus  
Käytä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua enoksapariinatriumin 3 000 IU (30 mg) aloitusboluksen antamista varten ja poista ylimääräinen lääkeaine niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg). 3 000 IU (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.
- Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääke laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).

Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariinatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, suositellaan käytettäväksi 50 ml:n infuusiopussia (eli joko fysiologista suolaliuosta (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttista vesiliuosta) seuraavasti:

Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariinatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan

liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu liuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus suositellaan tehtäväksi vasta juuri ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävän liuoksen määrä, kun liuos on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0.3 mg/kg)		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
	[Kg]	[mg]	
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

- Valtimolinjan injektio:

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

- Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonisteihin ja päinvastoin  
Kliinistä seuranta ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiinin antagonistin vaikutuksen arvioimiseksi. Koska kuluu aikaa ennen kuin K-vitamiinin antagonisti saavuttaa huipputehonsa, enoksapariinihoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeutisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.

Siirryttäessä K-vitamiinin antagonistista enoksapariiniin K-vitamiinin antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariinatriumannos annetaan, kun INR on laskenut terapeuttisen alueen alapuolelle.

- Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariinatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariiniannos annettaisiin ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin annostusohjeen mukaisesti.

Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariinatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos otettaisiin.

#### Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali- tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seuranta neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

##### - *Profylaksiaan käytetyt annokset*

Viimeisen profylaktisen enoksapariinatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko. Jatkuvasa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin aikaväli ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikavälin kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin. Enoksapariinatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

##### - *Hoidossa käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariinatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).

Jatkuvasa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin aikaväli ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikavälin kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin. Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariinatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katettrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä aikavälit takaa välttymistä neuraksiaaliselta hematoomalta.

Enoksapariinatriumin antamisessa on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa myös spinaali-/epiduraalipunktion tekemisen tai katettrin poistamisen jälkeen. Tauon pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Enoksapariinatrium on vasta-aiheinen, jos:

- potilas on yliherkkä enoksapariinatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen aivoverenvuodosta johtuva halvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuisen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen



epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa

- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- *Yleistä*

Enoksapariinatrium ei ole vaihdettavissa (yksikkö yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyyllipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-II -aktiivisuuden, yksikköjen, annostuksen ja kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

- *Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)*

Enoksapariinatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edeltävän päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.

Enoksapariinatriumia täytyy käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariinatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin ja vasta kun ei-hepariinipohjaisia hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

- *Verihiutalemäärän seuranta*

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariinatriumhoidon aloittamisesta. Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.

Siksi suositellaan verihutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariinatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.

Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin. Enoksapariinatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja potilas siirtää muuhun, ei-hepariinipohjaiseen antikoagulanttihoitoon, jos verihutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

Kuten muillakin antikoagulanteilla, vuotoa saattaa ilmetä kaikkialla. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Enoksapariinatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt, kuten:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäin ilmennyt diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmän leikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

- *Laboratoriokokeet*

Laskimotromboemboolian ehkäisemiseksi käytettävänä annoksina enoksapariinatrium ei vaikuta vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyötymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta

trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin. Suurempia annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariinatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

- *Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto*

Spinaali/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeutisella annoksella annetusta enoksapariinatriumista (ks. myös kohta 4.3).

Joissakin tapauksissa enoksapariinatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariinatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkkeiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Mahdollisen vuotoriskin minimoimiseksi on otettava huomioon enoksapariinatriumin farmakokineettinen profiili, kun suunnitellaan enoksapariinatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariinatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni; ei kuitenkaan tiedetä tarkkaan, koska riittävän pieni antikoagulaatiovaikutus saavutetaan kullakin potilaalla. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää erityistä harkintaa, sillä enoksapariinatriumin eliminaatio on heillä tavallista hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihakematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

- *Ihonekroosi /ihovaskuliitti*

Pienimolekyylisen hepariinin käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee

- *Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatio-toimenpiteet*

Verenvuotoriskin minimoimiseksi epästabiliin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen enoksapariinatriuminjektioiden annostelussa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimo-toimenpiteen jälkeen. Vaippakatetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Jos käytetään manuaalista puristusta, vaippakatetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariinatriuminjektion jälkeen. Jos hoitoa enoksapariinatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua vaippakatetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuotoon viittaavien löydösten tai hematooman varalta.

- *Akuutti infektioendokardiitti*

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

- *Mekaaniset sydämen tekoläpät*

Enoksapariinatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläppän trombooseja on raportoitu

potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

- *Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä*  
Enoksapariinatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariinatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läpän trombooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.
- *Iäkkäät potilaat*  
Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti yli 80-vuotiailla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa terapeuttisilla annoksilla olla suurentunut. Yli 75-vuotiailla ST-nousufarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- *Munuaisten vajaatoiminta*  
Enoksapariinatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja voi olla aiheellista harkita biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).  
Enoksapariinatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten sovittamista, koska enoksapariinatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).  
Annoksen sovittamista ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.
- *Maksan vajaatoiminta*  
Enoksapariinatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).
- *Pienipainoiset potilaat*  
Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariinatriumaltistuksen on havaittu suurenevan profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).
- *Ylipainoiset potilaat*  
Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen sovittamisen tarpeesta ole yksimielisyyttä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian löydösten ja oireiden varalta.

- *Hyperkalemia*  
Hepariinit voivat lamata lisämunaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen munuaisten vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla on suurentunut hyperkalemian riski.
- *Jäljitettävyys*  
Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariinien jäljitettävyuden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmisteen kaupanimen ja eränumeron.
- *Natriumpitoisuus*  
Tämä valmiste sisältää natriumia vähemmän kuin 1 mmol annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- *Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)*  
Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariinatriumihoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariinatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Näitä lääkeaineita ovat esimerkiksi:
  - systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien ketorolaakki
  - muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

##### Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen:

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariinatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet, kuten:*
  - trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
  - Dekstraani 40
  - Systeemiset glukokortikoidit
- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*  
Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariinatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee ihmisen istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeet eivät ole osoittaneet sikiötoksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariinatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä. Enoksapariinatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.

Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tämänhetkisen tiedon perusteella ei ole näyttöä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskien lisääntymisestä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos suunnitellaan epiduraalianestesiaa, enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä suositellaan sitä ennen (ks. kohta 4.4).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.

Suun kautta otetun enoksapariininatriumin imeytyminen on epätodennäköistä. Ghemaxania voidaan käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitä verrattiin vertailuvalmisteeseen. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 776 potilaalle, joilla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian jälkeen, sekä syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Potilaista 559 sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta hoidettiin epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin ja 10 176 potilasta akuutin ST-nousuinfarktin vuoksi.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa syvän laskimotromboosin profylaksiaan leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli vaikeaa liikuntarajoitteisuutta aiheuttava akuutti sairaus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1.5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), jonka jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

#### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (\* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### *Veri ja imukudos*

- Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia\*, trombosytopenia, trombosytoosi
- Harvinainen: eosinofilia\*
- Harvinainen: immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

### *Immuunijärjestelmä*

- Yleinen: allerginen reaktio
- Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, mukaan lukien shokki\*

### *Hermosto*

- Yleinen: päänsärky\*

### *Verisuonisto*

- Harvinainen: spinaalinen hematooma\* (tai neuraksinaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

### *Maksa ja sappi*

- Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
- Melko harvinainen: maksasoluvaurio\*
- Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio\*

### *Iho ja ihonalainen kudokse*

- Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
- Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
- Harvinainen: alopesia\*
- Harvinainen: ihovaskuliitti\*, ihonekroosi\*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltää tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat paukammat).  
Injektiokohdan kyhmyt\* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.

### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

- Harvinainen: osteoporoosi\* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

### *Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat*

- Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
- Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

### *Tutkimukset*

- Harvinainen: hyperkalemia\* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Verenvuodot*

Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän klinisen tapahtuman, tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku  $\geq 2$  g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto arvioitiin aina merkittäväksi.

Kuten muillakin antikoagulanteilla, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Profylaksia leikkauspotilailla</b>	<b>Profylaksia sisätautipotilailla</b>	<b>Syvää laskimotromboosia ja mahdollisesti keuhkoemboliaa sairastavien potilaiden hoito</b>	<b>Epästabiilia angina pectorista ja non-Q-aaltointinfarktia sairastavien potilaiden hoito</b>	<b>Akuuttia ST-nousuinfarktia sairastavien potilaiden hoito</b>
<i>Veri ja imukudokset</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> Verenvuoto* <i>Harvinainen:</i> Retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto*	<i>Hyvin yleinen:</i> Verenvuoto* <i>Melko harvinainen:</i> Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto* <i>Harvinainen:</i> Retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto* <i>Melko harvinainen:</i> Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

\*: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

#### *Trombosytopenia ja trombosytoosi*

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Profylaksia leikkauspotilailla</b>	<b>Profylaksia sisätautipotilailla</b>	<b>Syvää laskimotromboosia ja mahdollisesti keuhkoemboliaa sairastavien potilaiden hoito</b>	<b>Epästabiilia angina pectorista ja non-Q-aaltointinfarktia sairastavien potilaiden hoito</b>	<b>Akuuttia ST-nousuinfarktia sairastavien potilaiden hoito</b>
<i>Veri ja imukudokset</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> Thrombocytosis* <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Thrombocytopenia	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi* <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Yleinen:</i> Trombosytoosi* Trombosytopenia <i>Hyvin harvinainen:</i> Immunoallerginen trombosytopenia

\*: verihitaleiden lisääntyminen > 400 E9/l

#### Pediatriset potilaat

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Löydökset ja oireet

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariinatriumin yliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkaan oraalisten annosten jälkeen enoksapariinatriumin imeytyminen elimistöön ei ole todennäköistä.

### Hoito

Antikoaguloivat vaikutukset voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiinin annos riippuu injisoidusta enoksapariinatriumin annoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi enoksapariinatriumin 100 IU:n (1 mg:n) annoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariinatrium on annettu edeltävien 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 1 mg enoksapariinatriumia, jos enoksapariinatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen arvioidaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariinatriuminjektioista on kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariinatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniiryhmä, ATC-koodi: B01AB05

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottiset ja antikoagulanttivaikutukset on erotettu. Lääkeaine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariinatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg) ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla sekä ei-klinisissä malleissa. Näitä ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisten muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariinatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariinatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailu aikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Laskimoperäisen tromboemolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä*

- Laskimotromboemolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen: Lonkan tekonivelleikkauspotilaila tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimoperäistä tromboemolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitajakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai plaseboa (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi



enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään; yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt.

Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<b>Enoksapariinatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Plasebo kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>
<b>Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Laskimotromboemolioiden</b>	6 (6.6)	18 (20.2)
– Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
– Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5.6) <sup>#</sup>	7 (8.8)
*p-arvo plaseboon verrattuna = 0,008 #p-arvo plaseboon verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboemoliasairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitajakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai plaseboa (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, laskimotromboemolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna plaseboa saaneiden ryhmään sekä laskimotromboemolioiden määrällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. plasebo 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariinatrium 8 [6,1 %] vs. plasebo 28 [21,4 %]; p < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja plaseboryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

- Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen  
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariinatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariinatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia tai plaseboa vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana, tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemolian oireita. Potilaita seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituisen enoksapariinatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboemolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) plaseboryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariinatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolme kuukautta [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

*Laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksia sisätautipotilailla, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta*

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa enoksapariinatriumin ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) annosta plaseboon syvän laskimotromboosin profylaksiaa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoitettua (määriteltynä alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV);

akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reumasairaus, johon liittyi ainakin yksi syvän laskimotromboosin riskitekijä (ikä  $\geq$  75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoido tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta). Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta hoidettiin. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariinatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta plaseboon verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<b>Enoksapariinatrium 2 000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Enoksapariinatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Plasebo n (%)</b>
<b>Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat = syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden arvioitiin johtuvan tromboemboliasta *p-arvo plaseboon verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariinatriumin annoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna plaseboryhmään. Plaseboryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariinia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariinia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

*Syvän laskimotromboosin ja siihen mahdollisesti liittyvän keuhkoembolian hoito* Rinnakkaisryhmämonikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariinatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infusiona (annettuna niin että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimuksen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos sovitettiin protrombiinajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariinatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariinatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariinatriumhoidolle asetettu INR:n tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariinatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboembolian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<b>Enoksapariinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Enoksapariinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kahdesti vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)</b>

<b>Kaikki hoide tut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi tai johon saattoi liittyä keuhkoembolia</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Laskimotromboemolioiden kokonaismäärä</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemoliat = syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboemolioiden kokonaismäärän suhteen olivat: - enoksapariini kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5) - enoksapariini 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariinia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariinia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniiryhmässä.

#### *Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito*

Laajassa monikeskustutkimuksessa 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg kerran päivässä) joko enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoitun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella sovitettuina annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariinatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:een (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %) päivänä 14. Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).

Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, vaikkakin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

#### *Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito*

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksilla, jotka sovitettiin aktivoitun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariinatriumin annostelua sovitettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (kumpi hyvänsä tapahtui ensin).

4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoidoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariinatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariinatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua, eli enoksapariinatriumin lisäannoksia ei annettu, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariinatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna enoksapariinatrium vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka

sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariinatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ( $p < 0,001$ ).

Enoksapariinatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna ( $p < 0,001$ ).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyyppin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan.

Enoksapariinatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %) että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %,  $p = 0,27$  yhteisvaikutusten suhteen).

Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin tai kallonensisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ( $p < 0,0001$ ) enoksapariinatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariinatriumhoidon eduksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ( $p < 0,0001$ ) enoksapariiniiryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniiryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniiryhmässä (0,1 %), kun taas kallonensisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

Ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

### *Maksan vajaatoiminta*

Kirjallisuudesta saatavien tietojen mukaan enoksapariinatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat tavallista alttiimpia verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

Ghemaxan on biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Fimean verkkosivustolla ([www.Fimea.fi](http://www.Fimea.fi)).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Yleispiirteet

Enoksapariinatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annostuksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

### Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariinatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.

Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

3 000 IU:n (30 mg) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen aloitettu 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16) tuotti aluksi huippuarvon 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 % vakaaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistuvasti ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun ihon alle annettiin toistuvasti 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen vahvuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.

Enoksapariinatriumin farmakokinetiikka näyttää olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistetun ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Plasman anti-IIa-aktiivisuus ihon alle annon jälkeen oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-huippuaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista ja se oli 0,13 IU/ml toistetun kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 100 IU/kg:n (1 mg/kg) annoksen jälkeen ja 0,19 IU/ml kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen.

#### Jakautuminen

Enoksapariinatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja on lähellä veritilavuutta.

#### Biotransformaatio

Enoksapariinatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen voimakkuus on paljon vähäisempi.

#### Eliminaatio

Enoksapariinatrium on lääke, jonka puhdistuma on pieni; plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävästä laskimoinfuusion jälkeen.

Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annostuksen jälkeen.

Aktiivisten fragmenttien munuaispuhdistuma on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Populaatofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariinatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariinatriumin eliminoituminen voi kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariinatriumin 4 000 IU:n (40 mg) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child-Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariinatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### *Hemodialyysi*

Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariinatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä; AUC-arvo oli kuitenkin kaksinkertainen kontrollihenkilöihin verrattuna.

### *Potilaan paino*

Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m<sup>2</sup>) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, havaittiin, että ihon alle annetun 4000 IU (40 mg) annoksen jälkeen pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu samanaikaisesti annettujen enoksapariinatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Enoksapariinatriumin antikoagulanttivaikutusten lisäksi haittavaikutuksista ei ollut näyttöä rotilla ja koirilla ihon alle annetuilla 15 mg/kg/vrk annoksilla 13 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa, eikä rotilla ja apinoilla ihon alle ja laskimoon annetuilla 10 mg/kg/vrk annoksilla 26 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa.

Enoksapariinatriumilla ei ole ollut mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen mutaatiotesti, eikä *klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Raskaana olevilla rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa enoksapariinin ihon alle annetut enintään 30 mg/kg/vrk annokset eivät osoittaneet mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariinatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

### Ihonalainen injektio

Ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### Laskimo(bolus)injektio (vain akuutissaSTEMI käyttöaiheessa)

Enoksapariinatrium voidaan antaa fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai glukoosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa (ks. kohta 4.2).

## **6.3 Kesto aika**

36 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Injektioneste, liuos, 0,5 ml:n tai 1 ml:n esitäytetyssä tyyppin I lasista valmistetussa ruiskussa, jossa on neula valmiiksi kiinnitettynä ja neulansuojus (synteettistä polyisopreenikumia) ja jossa on elastomeerinen männän pysäytin (klooributyylimukia) ja männän varsi. Injektionestettä, liuosta, on saatavana kahdenlaisina pakkauksina:

### **1. Ruiskut, joissa turvajärjestelmä suojaa neulan pistoksen jälkeen**

Ghemaxan 2 000 IU (20 mg) / 0,2 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 12 (2 x 6), 20 (2 x 10), 24 (4 x 6), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10) ja 90 (9 x 10) esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 12 (2 x 6), 20 (2 x 10), 24 (4 x 6), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10) ja 90 (9 x 10) esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 6 000 IU (60 mg) / 0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 12 (2 x 6), 20 (2 x 10), 24 (4 x 6), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10) ja 90 (9 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 8 000 IU (80 mg) / 0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 12 (2 x 6), 20 (2 x 10), 24 (4 x 6), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10) ja 90 (9 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 10 000 IU (100 mg) / 1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 12 (2 x 6), 20 (2 x 10), 24 (4 x 6), 30 (3 x 10), 50 (5 x 10) ja 90 (9 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 12 000 IU (120 mg) / 0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 30 (3 x 10) ja 50 (5 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 15 000 IU (150 mg) / 1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2, 6 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaukset: 30 (3 x 10) ja 50 (5 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

### **2. Ruiskut, joissa turvajärjestelmä ei suojaa neulaa pistoksen jälkeen**

Ghemaxan 2 000 IU (20 mg) / 0,2 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2 ja 10 esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2 ja 10 esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 6 000 IU (60 mg) / 0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 8 000 IU (80 mg) / 0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 10 000 IU (100 mg) / 1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 2 ja 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 12 000 IU (120 mg) / 0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Ghemaxan 15 000 IU (150 mg) / 1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku:

Pakkaukset: 10 mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkaus: 30 (3 x 10) mitta-asteikollista esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetty ruisku on valmis käytettäväksi välittömästi (ks. kohta 4.2).

Laskimoon annettavaa injektiota varten valmiste voidaan laimentaa fysiologiseen keittosuolaliuokseen (0,9 %) tai glukosin 5-prosenttiseen vesiliuokseen. Liuos pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Sitä ei saa käyttää, jos liuoksessa näyttää olevan muutoksia.

Ghemaxan-esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön; hävitä käyttämättä jäänyt valmiste. Saatavana on kahdenlaisia esitäytettyjä ruiskuja: sellaisia, joissa turvajärjestelmä suojaa neulan injektion jälkeen, sekä sellaisia, joissa tällaista järjestelmää ei ole. Käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

### Kuinka annat itsellesi Ghemaxan-pistoksen

Jos voit antaa itsellesi Ghemaxan-pistoksen, lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, kuinka se tehdään. Älä yritä antaa pistosta, jos sinulle ei ole opetettu kuinka se tehdään. Jos et ole varma mitä tehdä, kysy heti lääkäriltä tai hoitajalta.

### Ennen kuin annat itsellesi Ghemaxan-pistoksen

- Tarkista lääkkeen viimeinen käyttöpäivä. Älä käytä sitä, jos päivämäärä on ohitettu.
- Tarkista että ruisku on ehjä ja sen sisältämä lääke on kirkas liuos. Jos näin ei ole, ota toinen ruisku.
- Älä käytä lääkettä, jos huomaat sen ulkonäössä jonkin muutoksen.
- Varmista että tiedät kuinka paljon lääkettä sinun pitää pistää.
- Tarkista vatsan seutu nähdäksesi, onko edellinen pistos aiheuttanut punoitusta, muutoksia ihon värissä, turvotusta, nesteen tihkumista tai onko pistoskohta edelleen kipeä. Jos näin on, kysy lääkäriltä tai hoitajalta.
- Päätä, mihin kohtaan aiot pistää lääkkeen. Vaihda pistospaikkaa joka kerta vatsan oikean ja vasemman puolen välillä. Ghemaxan täytyy pistää juuri vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mitään arpikudosta (vähintään 5 cm päähän näistä).

Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhden henkilön kertakäyttöön. Saatavana on kahdenlaisia ruiskuja:

- esitäytetty ruisku, jossa on turvajärjestelmä, joka suojaaa neulan pistoksen jälkeen
- esitäytetty ruisku, jossa ei ole turvajärjestelmää, joka suojaaa neulan pistoksen jälkeen.



### Ohjeet kuinka annat itsellesi Ghemaxan-pistoksen

Sinun pitäisi olla makuuasennossa ja pistää Ghemaxan syväälle ihon alle. Pistospaikkaa pitää vaihdella vatsan vasemman ja oikean puolen välillä. Neula pitää pistää koko pituudeltaan ihopoimuun, jota puristetaan peukalon ja etusormen välissä; ihopoimua pitää puristaa koko injektion ajan. Jotta mustelman muodostuminen olisi mahdollisimman vähäistä, älä hiero pistospaikkaa pistoksen antamisen jälkeen.

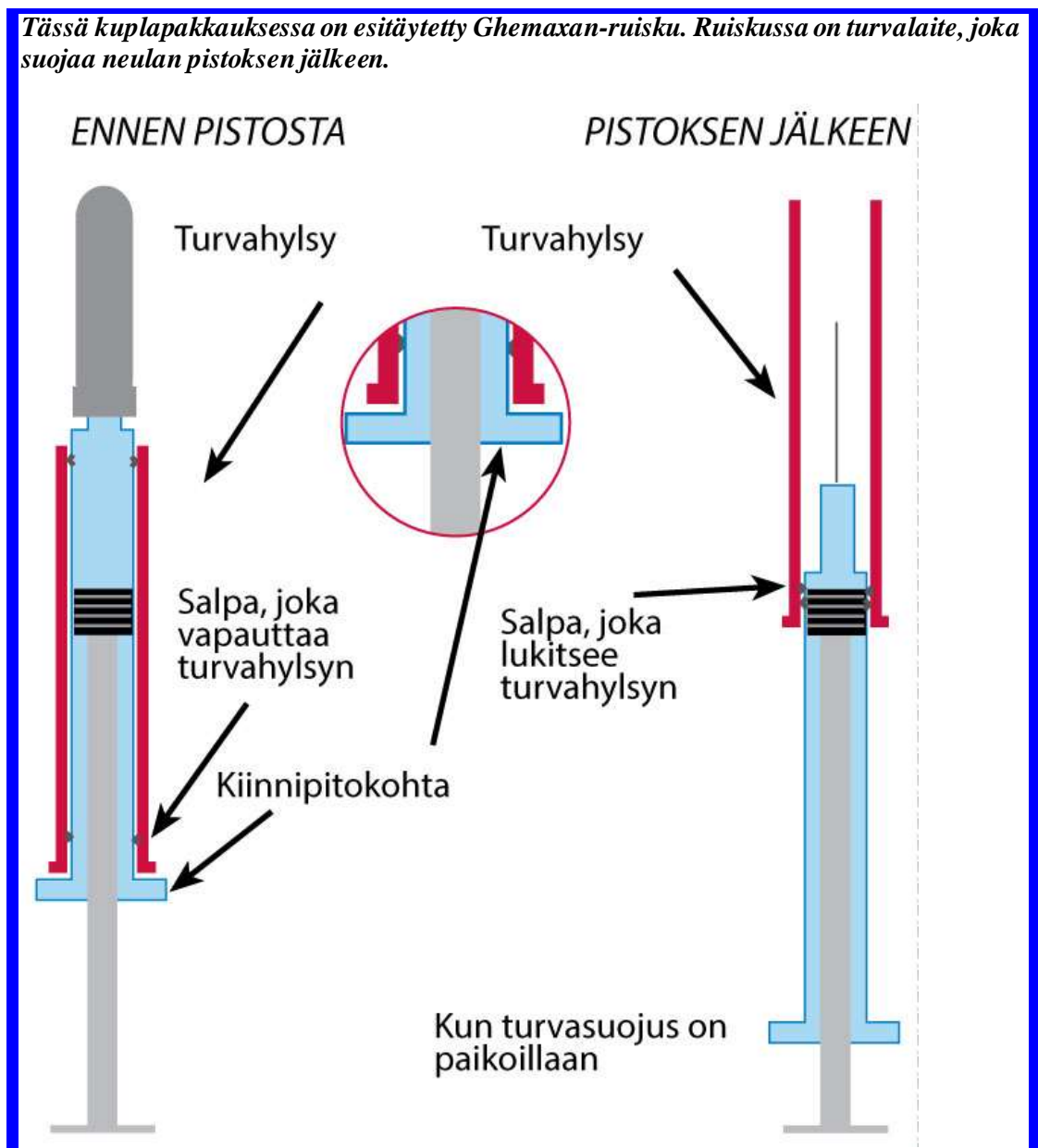
Ghemaxan-esitäytetyt ruiskut ja mitta-asteikolla varustetut esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu yhden henkilön kertakäyttöön. Ruiskuissa voi olla, turvajärjestelmä, joka suojaa neulan injektion jälkeen.

Tällaisten ruiskujen käyttöohjeet on jäljempänä.

Neulan suojushylsyssä on salpa, joka avaa ja lukitsee suojuksen.

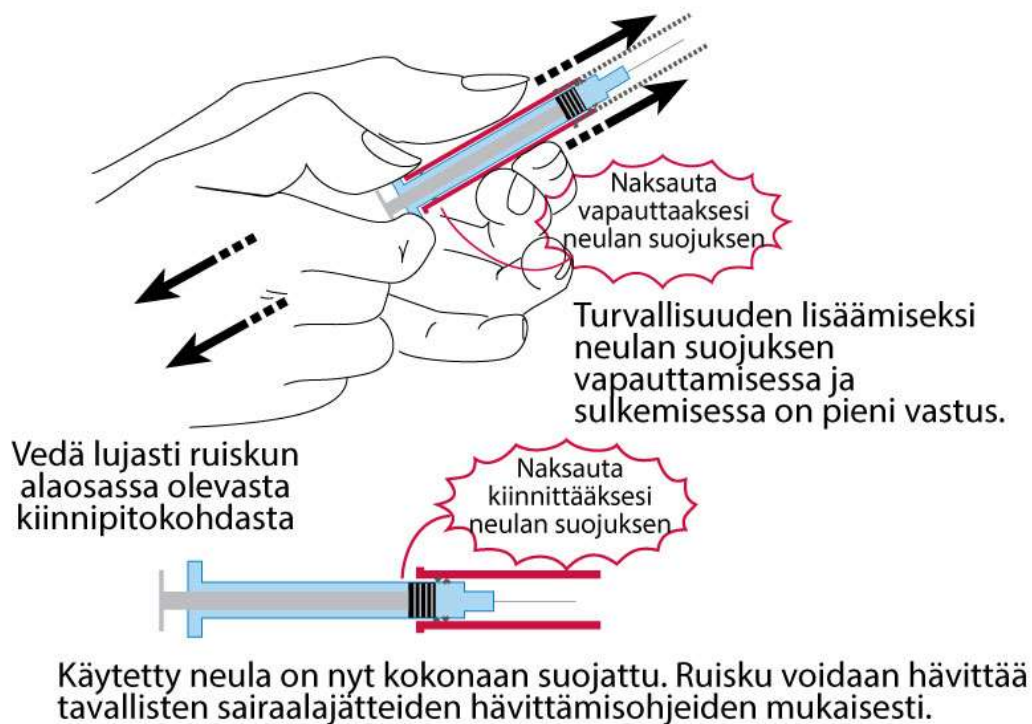
Ota esitäytetty ruisku kuplapakkauksesta avaamalla pakkaus ohjeen mukaan nuolen kohdalta. Älä ota ruiskua esiin vetämällä männästä, sillä se voi vahingoittaa ruiskua.

### KÄYTTÖOHJEET: TURVALAITE



### ***Ghemaxan- turvalaitteen asentaminen pistoksen jälkeen***

***Pidä ruiskua tukevasti yhdessä kädessä. Ota toisella kädellä kiinni ruiskun alaosassa olevista "siivistä" ja vedä, kunnes kuulet naksahduksen. Nyt käytetty neula on kokonaan suojattu.***



## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Chemi S.p.A  
Via dei Lavoratori, 54  
20092 Cinisello Balsamo (MI)  
ITALIA

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

35553 (2000 IU (20 mg) / 0,2 ml)  
35554 (4000 IU (40 mg) / 0,4 ml)  
35555 (6000 IU (60 mg) / 0,6 ml)  
35556 (8000 IU (80 mg) / 0,8 ml)  
33258 (10 000 IU (100 mg) / 1 ml)  
35557 (12 000 IU (120 mg) / 0,8 ml)  
33259 (15 000 IU (150 mg) / 1 ml)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.07.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.09.2019