

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatruumia 2 000 anti-Xa IU (joka vastaa 20 mg:aa) 0,2 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatruumia 4 000 anti-Xa IU (joka vastaa 40 mg:aa) 0,4 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatruumia 6 000 anti-Xa IU (joka vastaa 60 mg:aa) 0,6 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatruumia 8 000 anti-Xa IU (joka vastaa 80 mg:aa) 0,8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

10 000 IU (100 mg) / 1,0 ml

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatruumia 10 000 anti-Xa IU (joka vastaa 100 mg:aa) 1,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, pH-arvo 5,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KLEXANE on tarkoitettu aikuisille:

- laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden profylaksiaan leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
- laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden profylaksiaan liikuntarajoitteisille sisätautipotilaille, joilla on akuutti sairaus (kuten akuutti sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vaikea infektio tai reumatauti) ja suurentunut laskimotromboemboolian riski.

- syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
- tromboosien ehkäisyyn elimistön ulkopuolisessa verenkierrassa 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 ne potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri

Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifiointimallia.

- Suositeltu enoksapariinatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariinatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariinatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
- Suositeltu enoksapariinatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. 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 tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilaille

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 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 korvaaminen oraalilla antikoagulantilla ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

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

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), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariinatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, 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 hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariinatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihituleiden 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 hoitostrategiasta riippumatta.
- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariinatriumannostus on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihituleiden 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 näistä tulee ensin. Yhdessä 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 sepelvaltimotoimenpide (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 laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Pediatriset potilaat

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät 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 vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). 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 verenkierrassa hemodialyysin aikana.

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

<u>Käyttöaihe</u>	<u>Annostusohjelma</u>
Laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoemollian 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 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän 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, tämän 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, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

KLEXANE-valmistetta ei saa antaa lihakseen.

Enoksapariinatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoemollian, 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 verenkierrassa hemodialyysin aikana.

Esitetyt kertakäyttöruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

- Pistostekniikka ihon alle:

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariinatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Kun käytät esitäytettyjä ruiskuja, älä poista ruiskusta ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkkeen määrä on sovitettava 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 posterolateraalaisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa, koko pituudeltaan 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.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: Turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen.

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:n (30 mg) aloitusbolus

Enoksapariinatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (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, on suositeltavaa käyttää 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 lääke 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 on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	Tarvittava annos	Pistettävä määrä
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	lopulliseen pitoisuuteen
		300 IU (3 mg)/ml
		laimentamisen jälkeen
[Kg]	IU	[mg]
		[ml]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Valtimolinjan injektio:

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

Siirtyminen enoksapariinista oraalsiin antikoagulantteihin ja päivävastoin

- *Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonisteihin ja päivävastoin*

Kliinistä seuranta ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiinin antagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.

Koska K-vitamiinin antagonistit saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariinihoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, kunnes INR-arvo pysyy käyttöalueen mukaisella halutulla terapeutisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.

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

- *Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraalsiin antikoagulantteihin ja päivävastoin*

Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisin antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariiniannos normaalisti annetaan ja jatketaan hoitoa suoran oraalisin antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisin antikoagulantin annos normaalisti otetaan.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

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

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.

Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.

Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

- *Hoitoon käytetyt annokset*

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

Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen 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 enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katettrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.

Niin ikään on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa spinaali-/epiduraalipunktion tai katettrin poistamisen jälkeen, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheinen, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, 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, pahanlaatuinen 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 (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-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 pitää 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 eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita 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 verihitalemäärän 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 verihitalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

Kuten muillakin antikoagulanteilla, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Enoksapariinatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen 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 hyytymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiagregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin. Suurempia annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaallinen 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 terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariinatriumista (ks. myös kohta 4.3).

Joissakin tapauksissa enoksapariinatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyy neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariinatriumin annostus 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.

Enoksapariinatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariinatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariinatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariinatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seuranta, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjän selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puuttuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman 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*

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

- *Perkutaaniset sepelvaltimoiden revascularisaatiotoimenpiteet*

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariinatriuminjektioiden annostelussa pitää noudattaa tarkasti suositteluja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimoitoimenpiteen jälkeen. Vaippakatetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Vaippakatetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariinatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariinatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua vaippakatetrin poistamisesta. Toimenpidetä pitää tarkkailla verenvuodon merkkien 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 tekoläppät*

Enoksapariinatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän 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 olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75vuotiailla ST-nousuinfarktin 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 biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita. (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 verenkiertossa hemodialyysin aikana.

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariinatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).

Annoksen säätämistä 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) enoksapariinatriumaltistus suureni 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/m²) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

- *Hyperkalemia*

Hepariinit voivat lamata lisämunaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen 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 hyperkalemian riski on suurentunut.

- *Jäljitettävyys*

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariinien jäljitettävyden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmisteen kaupanimen ja eränumeron.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- *Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)*

Suosittelaa, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariinatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariinatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten 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*

- 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 fetaalista toksisuutta 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 tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariinatriumhoidon keskeyttämistä 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.

Enoksapariinatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. KLEXANE-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariinatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariinatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariinatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla on suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski.

Enoksapariinatriumia annettiin 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 sai hoitoa epästabiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariinatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariinatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä, tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariinatriumia 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, enoksapariinatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), ja sen jälkeen 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*, trombositopenia, trombositosis
- Harvinainen: eosinofilia*, immunologis-allerginen trombositopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyy komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä

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

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 kudos

- Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
- Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
- Harvinainen: alopesia*, 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

Yleisoireet 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 5.2).

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 kliinisen tapahtuman, tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin 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).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksiasisä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen: verenvuoto^a</i> <i>Harvinainen: retroperitoneaalinen verenvuoto</i>	<i>Yleinen: Verenvuoto^a</i>	<i>Hyvin yleinen: verenvuoto^a</i> <i>Melko harvinainen: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto</i>	<i>Yleinen: Verenvuoto^a</i> <i>Harvinainen: retroperitoneaalinen verenvuoto</i>	<i>Yleinen: Verenvuoto^a</i> <i>Melko harvinainen: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto</i>

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

Trombosytopenia ja trombosytoosi

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen: Trombosytoosi^β</i> <i>Yleinen: Trombosytopenia</i>	<i>Melko harvinainen: Trombosytopenia</i>	<i>Hyvin yleinen: Trombosytoosi^β</i> <i>Yleinen: Trombosytopenia</i>	<i>Melko harvinainen: Trombosytopenia</i>	<i>Yleinen: Trombosytoosi^β</i> <i>Trombosytopenia</i> <i>Hyvin harvinainen: Immunoallerginen trombosytopenia</i>

^β: verihiutaleiden määrän 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariinatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariinatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoaguloivat vaikutukset voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariinatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariinatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariinatrium on annettu viimeisten 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 katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariinatriuminjektioista on jo 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 johon on liitetty tavallisen hepariinin antitromboottisia ja antikoagulanttiaktiivisuuksia. 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 ja ei-kliniisissä malleissa. Tällaisia 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 osittaiseen tromboplastiiniin (APTT).

Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailu-aikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

• Laskimotromboemboolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen: Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta joilla ei ollut laskimoperäistä tromboemboolista 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 lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoembooliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboemboolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008		
[#] p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembooliasairautta 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 lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboemboolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboemboolioiden kokonaismäärällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariinatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän 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 elekttiivinen 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 lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemboolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariinatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi

merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä 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 tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariinatriummannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoitunutta (määriteltiin 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 reuma, johon liittyi ainakin yksi syvän laskimotromboosin riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito 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 lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 2 000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	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)
Laskimotromboemboolit sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboolit ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia			
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariinatriummannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä 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 hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 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 infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan 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-tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariinatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboemبولian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboemبولioiden kokonaismäärä	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)
• Keuhkoemبولiat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemبولiat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemبولiat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboemبولioiden 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 hepariiniinryhmässä.

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettynä 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 16,2 %:iin päivänä 14. Tämä yhdistetyn

ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 % :sta 19,8 % :iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).

Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin 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 säädettiin aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan.

Enoksapariinatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin).

4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariinatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariinatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariinatriumin lisäannoksia, 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.

Enoksapariinatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin 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 hepariiniin 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 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan. Enoksapariinatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 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 kallonsisäisen 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 kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, mikä havaittiin ensimmäisten 30 päivän aikana, säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden 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 alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4)

eikä maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariinatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti muutoksina plasman anti-Xa-aktiivisuudessa ja anti-IIa-aktiivisuudessa 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 amidolyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

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

Erlaisia 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.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 % vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveillä vapaaehtoisilla oli toteutettu hoito, joka sisälsi toistetun ihon alle annetun annoksen 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 toistettu annos 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 farmakokineetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistetun ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumulointumista.

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-arvo on pieni, ja 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 osuus munuaispuhdistumassa 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 saattaa 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 pienenemisestä, 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.

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/m²) 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, ihon alle annetun 4 000 IU (40 mg) annoksen jälkeen havaittiin, että 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 enoksapariinatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enoksapariinatriumin antikoagulanttivaikutusten lisäksi ei havaittu näyttöä haittavaikutuksista rotilla ja koirilla annoksella 15 mg/kg/vrk (ihon alle) tehdyissä 13 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa eikä rotilla ja apinoilla annoksella 10 mg/kg/vrk (ihon alle ja laskimoon) tehdyissä 26 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa.

Enoksapariinatriumilla ei todettu 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 oleville rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariiniannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt 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

Enoksapariinatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa STEMI)

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.2.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

KLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml, 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml: injektioeste, liuos, esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (klooributyyliä ja bromobutyyliä) ja injektioneula [automaattisella turvalaitteella (ERISTM tai PREVENTISTM) tai ilman automaattista turvalaitetta].

Esitäytetyt ruiskut 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 kpl:n pakkauksina ja 9 x 10, 100 x 10 ja 200 x 10 kpl:n monipakkauksina.

KLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml, 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml, 10 000 IU (100 mg)/1,0 ml: injektioeste, liuos, mitta-asteikollinen esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa

(klooributyylä ja bromobutyylä) ja injektioneula [automaattisella turvalaitteella (ERISTM tai PREVENTISTM) tai ilman automaattista turvalaitetta].
Esitetyt ruiskut 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 kpl:n pakkauksina ja 3 x 10 ja 9 x 10 kpl:n monipakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitetyt kertakäyttöruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita. Antotapa, ks. kohta 4.2.
Käytä vain, jos liuos on kirkasta, väritöntä tai kellertävää.

Esitetyissä ruiskuissa on automaattinen turvalaite tai sitä ei ole. Käyttöohjeet esitetään pakkausselosteessa.

Yksi ruisku on vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10432

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.4.1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean (www.fimea.fi) verkkosivulla.