

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CLEXANE, 10 000 anti-Xa RÜ/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 10 000 anti-Xa RÜ (rahvusvahelist toimeühikut) naatriumenoksapariini.

INN. *Enoxaparinum natricum*

Süstel	2000 RÜ	4000 RÜ	6000 RÜ	8000 RÜ	10 000 RÜ
Naatriumenoksapariin	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Süstevesi	0,2 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	1,0 ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on manustamisvalmis süstlites.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Süvaveenide tromboosi ravi.

Süvaveenide tromboosi profülaktika kirurgilistel patsientidel ja ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevatel patsientidel.

Verehüübimise profülaktika ekstrakorporaalses vereringes hemodialüüsi või hemofiltratsiooni ajal. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita (mitte-transmuraalse) müokardiinfarkti ravi kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega.

Ägeda, ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi, sealhulgas nii medikamentoosset ravi saavad kui ka järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) läbitegevad patsiendid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldine

Trombemboolia profülaktika kirurgiliste protseduuride ajal

Mõõduka tromboogeense riskiga patsientidel (nt abdominaalkirurgia), on efektiivselt trombemboolia profülaktiliseks annuseks 2000 anti-Xa RÜ naatriumenoksapariini üks kord ööpäevas subkutaanselt. Üldkirurgias tuleks esimene süst teha 2 tundi enne operatsiooni.

Kõrge tromboogeense riskiga operatsioonidel (nt ortopeedilised operatsioonid), on naatriumenoksapariini soovitatavaks annuseks subkutaanselt 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas, alustades manustamist 12 tundi enne operatsiooni.

Ravi naatriumenoksapariiniga määratakse tavaliselt 7...10-päevaseks perioodiks. Mõnedel patsientidel võib osutada vajalikuks pikem ravi ning naatriumenoksapariini manustamist jätkatakse seni, kuni eksisteerib risk trombi tekkeks.

Ortopeedilistel patsientidel on leidnud tõestust naatriumenoksapariinravi efektiivsus annusega 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas 3 nädala jooksul pärast esialgset ravi haiglas.

Erisoovitused annustamiseks spinaal-/epiduraalanesteesia ja perkutaanse koronaarse revaskularisatsiooni protseduuri korral vt lõik 4.4.

Venoosse trombemboolia profülaktika ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevatel patsientidel

Naatriumenoksapariini soovitatav annus on 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas manustatuna subkutaanselt.

Ravi naatriumenoksapariiniga määratakse minimaalselt 6 päevaks ning seda jätkatakse kuni patsiendi täieliku mobiliseerimiseni, maksimaalselt 14 päeva jooksul.

Süvaveenide tromboosi ravi ilma või koos kopsuembooliga

Naatriumenoksapariini võib manustada subkutaanselt kas kaks korda päevas 100 anti-Xa RÜ/kg või ühekordse süstena annuses 150 anti-Xa RÜ/kg. Komplitseerunud trombembooliliste häiretega patsientidele on soovitatav manustada 100 anti-Xa RÜ/kg kaks korda päevas.

Ravi naatriumenoksapariiniga määratakse keskmiselt tavaliselt 10 päevaks. Kui võimalik, minnakse üle suukaudsele antikoagulantravile ning naatriumenoksapariiniga jätkatakse kuni terapeutilise antikoaguleeriva toime saavutamiseni (INR väärtus 2...3).

Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita (mittetrasmuraalse) müokardiinfarkti ravi

Naatriumenoksapariini soovitatav annus on 100 anti-Xa RÜ/kg iga 12 tunni järel subkutaanse süstena, manustatuna koos suukaudse atsetüülsalitsüülhappega (100...325 mg üks kord ööpäevas).

Ravi naatriumenoksapariiniga määratakse minimaalselt 2 päevaks ning jätkatakse kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni. Ravi kestus on tavaliselt 2...8 päeva.

Verehüübimise profülaktika ekstrakorporaalses vereringes hemodialüüsi ajal

Naatriumenoksapariini soovitatav annus on 100 anti-Xa RÜ/kg.

Suure verejooksuriskiga patsientidel tuleb annust vähendada 50 anti-Xa RÜ/kg kahe vaskulaarse juurdepääsu olemasolul või 75 anti-Xa RÜ/kg ühe vaskulaarse juurdepääsu olemasolul.

Hemodialüüsi ajal tuleb naatriumenoksapariini manustada dialüüsiringe arteriaalsesse harusse dialüüsiprotseduuri alguses.

Selle annuse toimeaeg on tavaliselt piisav 4-tunnise dialüüsiprotseduuri jaoks, kuid kui leitakse fibriiniringe, nt pärast tavalisest kauem kestnud protseduuri, tuleb manustada lisaannus 50...100 anti-Xa RÜ/kg.

Ägeda, ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi

Soovitatav naatriumenoksapariini annus on ühekordne 3000 anti-Xa RÜ intravenoosselt boolusena ja 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanse süstena, millele järgneb 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanselt iga 12 tunni järel (esimesed kaks annust maksimaalselt 10 000 anti-Xa RÜ subkutaanselt, edaspidi annuses 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanselt). 75-aastaste ning vanemate patsientide annuseid vaata lõik 4.2 (Manustamine eakatele).

Trombolüüsiga (fibriin-spetsiifiline või mitte) samaaegsel kasutamisel tuleb naatriumenoksapariini manustada ajavahemikus 15 minutit enne ja 30 minutit pärast fibrinolüüsiravi algust. Kõik patsiendid peavad saama atsetüülsalitsüülhapet kohe, kui neil tuvastatakse STEMI ning jätkama sellega (75...325 mg üks kord päevas), kui pole vastunäidustusi.

Naatriumenoksapariini ravi soovitatav kestus on 8 päeva või kuni patsiendi haiglast väljakirjutamiseni, kumb enne saavutatakse.

Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) läbivate patsiendid: kui viimane naatriumenoksapariini subkutaanne süst tehti vähem kui 8 tundi enne ballooni laiendamist, pole lisaannust vaja. Kui viimane subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne ballooni laiendamist, tuleb manustada 30 anti-Xa RÜ/kg naatriumenoksapariini intravenoosselt.

Kasutamine lastel

Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud.

Manustamine eakatele

Ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti raviks vähemalt 75-aastastel eakatel ei kasutata algset intravenoosset boolust. Ravi alustatakse annusega 75 anti-Xa RÜ/kg subkutaansete süstidega

iga 12 tunni järel (esimesed kaks annust maksimaalselt 7500 anti-Xa RÜ subkutaanselt, edaspidi 75 anti-Xa RÜ/kg subkutaanselt).

Muude näidustuste korral, kui neerufunktsioon ei ole häiritud, pole eakatel patsientidel vaja annust vähendada (vt lõik 4.4 Hemorraagia eakatel, ja 5.1. Eakad, ja 4.1. Annustamine neerupuudulikkuse korral).

Manustamine neerufunktsiooni häirete korral

(Vt lõik 4.4: Neerupuudulikkus ja lõik 5.1 Neerupuudulikkus).

Manustamine raske neerupuudulikkuse korral

Raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel on vajalik annuse kohandamine vastavalt järgnevale tabelile, sest naatriumenoksapariini sisaldus organismis on nendel patsientidel märkimisväärselt suurenenud.

Terapeutiliste annuste vahemikus on soovitatav kohandada annuseid alljärgnevalt:

Standardannus	Raske neerupuudulikkus
100 anti-Xa RÜ/kg s.c. kaks korda päevas	100 anti-Xa RÜ/kg s.c. üks kord päevas
150 anti-Xa RÜ/kg s.c. üks kord päevas	100 anti-Xa RÜ/kg s.c. üks kord päevas
Ägeda ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi alla 75-aastastel patsientidel	
3000 anti-Xa RÜ i.v. ühekordne boolus ja 100 anti-Xa RÜ/kg s.c. annus, millele järgneb 100 anti-Xa RÜ/kg s.c. kaks korda päevas (Esimesed kaks annust maksimaalselt 10 000 anti-Xa RÜ subkutaanselt)	3000 anti-Xa RÜ i.v. ühekordne boolus ja 100 anti-Xa RÜ/kg s.c. annus, millele järgneb 100 anti-Xa RÜ/kg s.c. kaks korda päevas (Esimene annus maksimaalselt 10 000 anti-Xa RÜ subkutaanselt)
Ägeda ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi 75-aastastel ja vanematel patsientidel	
75 anti-Xa RÜ/kg s.c. kaks korda päevas ilma esialgse booluseta (Esimesed kaks annust maksimaalselt 7500 anti-Xa RÜ subkutaanselt)	100 anti-Xa RÜ/kg s.c. üks kord päevas ilma esialgse booluseta (Esimene annus maksimaalselt 10 000 anti-Xa RÜ subkutaanselt)

Profülaktiliste annuste vahemikus on soovitatav kohandada annuseid alljärgnevalt:

Standardannus	Raske neerupuudulikkus
4000 anti-Xa RÜ s.c. üks kord päevas	2000 anti-Xa RÜ s.c. üks kord päevas
2000 anti-Xa RÜ s.c. üks kord päevas	2000 anti-Xa RÜ s.c. üks kord päevas

Soovitused annuse kohandamiseks ei kehti hemodialüüsi näidustuse korral.

Kerge ja mõõdukas neerupuudulikkus

Kuigi mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) neerupuudulikkuse korral annuste kohandamine vajalik ei ole, tuleb neid patsiente kliiniliselt siiski hoolikalt jälgida.

Annustamine maksapuudulikkusega patsientidele

Kliiniliste uuringute puudumise tõttu tuleb manustamisel maksapuudulikkusega patsientidele olla ettevaatlik.

Manustamisviis

Subkutaanne süst

Naatriumenoksapariini manustatakse subkutaanse süstena trombemboolia profülaktikaks, süvaveenide tromboosi raviks, ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti ning ägeda ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti raviks.

Intravenoosne boolussüst

Ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi alustatakse ühe intravenoosse boolussüsti ja kohe järgneva subkutaanse süstega.

Dialüüsi arteriaalsesse harusse süstimine

Hemodialüüsi ajal manustatakse naatriumenoksapariini ekstrakorporaalses vereringes trombi tekke vältimiseks dialüüsiringe arteriaalsesse harusse.

Ravimit ei tohi manustada lihasesse.

Süstlid on valmis koheseks kasutamiseks.

Subkutaanse süste tehnika

Eelistatult tuleb süst teha siis, kui patsient on lamavas asendis. Naatriumenoksapariini süste tehakse sügavale naha alla. Ravimikao vältimiseks 2000 anti-Xa RÜ ja 4000 anti-Xa RÜ süstlite kasutamisel ärge suruge õhumulli süstlast enne süstimist välja. Subkutaaneks manustamiseks kasutatakse enamasti vahelduvalt vasakut ja paremat kõhuseina anterolateraalset või posterolateraalset piirkonda. Nõel viiakse ülestõstetud nahavoldi sisse täies pikkuses ja täisnurga all, hoides seda põidla ja nimetissõrme vahel. Nahavolti hoitakse sõrmede vahel kuni süstimise lõpetamiseni. Ärge hõõruge süstekohta pärast süstimist.

Intravenoosse (boolus)süste tehnika (ainult ägeda STEMI näidustuse korral)

Naatriumenoksapariini ei tohi segada või manustada koos teiste ravimitega. Võimaliku naatriumenoksapariini segunemise vältimiseks teiste ravimitega tuleb valitud veeniteed loputada piisava hulga soola- või dekstroosilahusega enne ja pärast intravenoosse naatriumenoksapariini booluse manustamist. Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 0,9%-lise soolalahuse või 5% glükoosilahusega.

Esmane 3000 anti-Xa RÜ boolus

Esmase 3000 anti-Xa RÜ boolussüste korral kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit, eemaldades lahust nii palju, et süstlisse jääks 3000 anti-Xa RÜ (0,3 ml). Seejärel süstida koheselt 3000 anti-Xa RÜ annus intravenoosselt.

Täiendav boolus perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral, kui viimane naatriumenoksapariini subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne balloonlaiendamist.

Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) läbitegevatele patsientidele tuleb täiendavalt manustada boolusena 30 anti-Xa RÜ/kg naatriumenoksapariini intravenoosselt, kui viimane naatriumenoksapariini subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne balloonlaiendamist (vt lõik 4.2 Ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi).

Et kindlustada süstitava lahuse väikese koguse täpsus, on soovitatav ravimit lahjendada 300 anti-Xa RÜ/ml-ni. 300 anti-Xa RÜ/ml lahuse saamiseks tuleb kasutada naatriumenoksapariini 6000 anti-Xa RÜ süstlit ja 50 ml infusioonikotti (kasutades 0,9% soolalahust või 5% dekstroosilahust) järgnevalt: Eemaldage infusioonikotist süstlaga 30 ml lahust ja visake ära. Süstige 6000 anti-Xa RÜ naatriumenoksapariini süstli kogu sisu infusioonikotti, kuhu jäi eelnevalt 20 ml lahust. Segage ettevaatlikult kotti sisu. Võtke süstlaga vajalik kogus lahjendatud lahust intravenoosseks manustamiseks.

Pärast lahjendatud lahuse valmistamist saab süstitava lahuse koguse välja arvutada järgmise valemi abil [Lahjendatud lahuse kogus (ml) = patsiendi kehakaal (kg) x 0,1] või kasutada allolevat tabelit. Lahjendatud lahus on soovitatav valmistada vahetult enne kasutamist.

Süstitava lahuse kogus intravenoosselt manustamisel pärast lahjendatud lahuse valmistamist

Kehakaal [kg]	Vajalik annus (30 anti-Xa RÜ/kg) [anti-Xa RÜ]	Süstitav kogus, kui on lahjendatud lõpliku kontsentratsioonini 300 anti-Xa RÜ/ml [ml]
45	1350	4,5

Kehakaal [kg]	Vajalik annus (30 anti-Xa RÜ/kg) [anti-Xa RÜ]	Süstitav kogus, kui on lahjendatud lõpliku kontsentratsioonini 300 anti-Xa RÜ/ml [ml]
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

Spinaal-/epiduraalanesteesia

Patsiendid, kes saavad spinaal/epiduraalanesteasiat, vt lõik 4.4 Spinaal/epiduraalanesteesia.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide suhtes, k.a madalmolekulaarsed hepariinid või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ulatuslik aktiivne verejooks ja suure riskiga kontrollimatu verejooksu seisundid, k.a hiljutine hemorraagiline insult.

Infektsioosne endokardiit.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Madalmolekulaarseid hepariine ei tohi asendada ühe ravikuuri jooksul üksteisega, sest nende tootmisprotsess on erinev, nende molekulkaal, spetsiifiline anti-Xa aktiivsus, ühikud ja annused on erinevad. Selle tulemusel on erinev ka nende farmakokineetika ja sellega seoses ka bioloogiline aktiivsus (nt antitrombiini aktiivsus ja trombotsüütide interaktsioonid). Seetõttu on vaja iga üksiku ravimpreparaadi puhul rakendada spetsiaalset tähelepanu ja instruktsioonide jälgimist.

Spinaal-/epiduraalanesteesia

Naatriumenoksapariini manustamisel spinaal- või epiduraalanesteesia ajal esinenud pikaajalist või püsivat paralüüsi põhjustavat intraspinaalse hematoomi juhte. Need juhud esinevad harvem, kui kasutatakse naatriumenoksapariini annuseid 1000 anti-Xa RÜ päevas või vähem. Risk on suurem naatriumenoksapariini suuremate annuste kasutamisel, kui epiduraalkateetreid kasutatakse postoperatsiooni perioodis pikaajaliselt või samaaegsel hemostaasi mõjutavate ravimite nagu MSPVAd kasutamisel (vt lõik 4.5). Samuti on risk suurem traumaatilise või korduva intraspinaalse punktuuri korral või patsientidel, kellel on varem olnud seljaaju operatsioon või seljaaju vigastus.

Naatriumenoksapariini ja epiduraal- või spinaalanesteesia/analgeesiaga kaasuva võimaliku verejooksu riski vähendamiseks tuleb arvestada ravimite farmakokineetiliste omadustega (vt lõik 5.1).

Kateetri paigaldamist ja eemaldamist on soovitatav läbi viia kui naatriumenoksapariini antikoaguleeriva toime on väike, kuigi piisavalt väikese antikoaguleeriva toime saavutamise täpne aeg iga üksiku patsiendi jaoks ei ole teada.

Kateetri paigaldamist ja eemaldamist tuleb lükata vähemalt 12 tunni võrra edasi pärast naatriumenoksapariini väikeste annuste manustamist (20 mg üks kord ööpäevas, 30 mg üks või kaks korda ööpäevas või 40 mg üks kord ööpäevas) ja vähemalt 24 tunni võrra edasi pärast naatriumenoksapariini suuremate annuste manustamist (0,75 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas, 1 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas või 1,5 mg/kg kohta üks kord ööpäevas). Anti-Xa on nimetatud ajapunktis endiselt veel määrataval tasemel ning edasilükkamine ei välista spinaalhematoomi teket. Patsientidele, kellele manustatakse enoksapariini 0,75 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas või 1 mg/kg

kaks korda ööpäevas, ei tohi manustada kaheannuselise ööpäevase manustamisskeemi teist annust, et ajavahemik enne kateetri paigaldamist või eemaldamist oleks pikem. Samuti ei ole võimalik anda erisoovitusi enoksapariini järgmise annuse manustamisaja kohta pärast kateetri eemaldamist, kuid peab kaaluma järgmise annuse manustamist vähemalt 4 tundi hiljem, tuginedes kasu-riski hinnangule, mis arvestab nii tromboosi- kui ka veritsusohuga teostatud protseduuri ja patsiendi ohutegurite kontekstis. Patsientide puhul, kelle kreatiniini kliirens on <30 ml/min, peab arvestama täiendavalt sellega, et enoksapariini eritumine on aeglustunud ja kaaluma kateetri eemaldamist kaks korda pikema aja möödudes, mis enoksapariini väiksema annuse korral (30 mg üks kord ööpäevas) on vähemalt 24 tundi ja suurema annuse korral (1 mg/kg/ööpäevas) on vähemalt 48 tundi.

Kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal-/spinaalanesteesia või lumbaalpunktsiooni foonil, tuleb hoolikalt jälgida, et avastada mistahes neuroloogiliste häirete nähtusid ja sümptomeid, nt valu keskseljas, sensoorsed ja motoorsed häired (alajäsemete tuimus või nõrkus), soole ja/või põie düsfunktsioon. Patsiente tuleb õpetada otsekohe teatama, kui nad kogevad mõnda neist ülalnimetatud nähtudest või sümptomitest. Kui kahtlustatakse spinaalse hematoomi nähtusid või sümptomeid, tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressioon.

Hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia

Naatriumenoksapariini tuleb kasutada äärmise ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia, ilma või koos tromboosiga.

Hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia risk võib püsida mitmeid aastaid. Kui anamneesis kahtlustatakse hepariinist põhjustatud trombotsütopeeniat, on *in vitro* läbiviidaval trombotsüütide agregatsiooni testil piiratud väärtus. Otsus naatriumenoksapariini kasutamise kohta tuleb langetada ainult konsulteerides selle ala asjatundjatega.

Perkutaanne koronaaride revaskulariseerimise protseduur

Verejooksu riski vähendamiseks veresoonte instrumentaalse protseduuri ajal ebastabiilse stenokardia, Q-sakita müokardiinfarkti ja ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravis, tuleb täpselt kinni pidada soovitatud naatriumenoksapariini süstete vahelistest intervallidest. Oluline on saavutada punkteerimiskoha hemostaas pärast PTKA-d. Sulgemisel seadme kasutamisel võib kateetri kohe eemaldada. Manuaalse kompressioonimeetodi korral tuleb kateeter eemaldada 6 tundi pärast viimast intravenooset/subkutaanset naatriumenoksapariini manustamist. Ravi jätkamisel naatriumenoksapariiniga tuleb järgmine korraline annus manustada vähemalt 6...8 tundi pärast kateetri eemaldamist. Protседuuri kohta võimaliku verejooksu nähtude või hematoomi tekke suhtes tuleb patsienti jälgida.

Mehhaaniliste südameklapi proteesidega rasedad

Mehhaaniliste südameklapi proteesidega rasedatele naistele naatriumenoksapariini manustamise kohta ei ole piisavalt uuringuid. Kliinilises uuringus mehhaaniliste südameklapi proteesidega rasedate naistega, kellele manustati naatriumenoksapariini (100 anti-Xa RÜ/kg kaks korda päevas) trombemboolia riski vähendamiseks, said kaheksast naisest 2 trombi, mille tagajärjel tekkis klapi blokaad ning nii ema kui loode surid.

Ravimi turustamisjärgselt on samuti üksikjuhtudel teatatud mehhaaniliste südameklapi proteesidega rasedatel naistel esinenud klapitromboosist juhul, kui neile manustati trombi profülaktikaks naatriumenoksapariini.

Rasedad südameklapi proteesiga patsiendid võivad olla kõrgema trombemboolia riskigrupi patsiendid (vt lõik 4.4 Mehhaanilised südameklapi proteesid).

Laboratoorsed analüüsid

Venoosse trombemboolia profülaktikaks kasutatavates annustes ei mõjuta naatriumenoksapariin märkimisväärselt veritsusaega ja vere täieliku koagulatsiooni testi, ei mõjuta ka trombotsüütide agregatsiooni ega fibrinogeeni seondumist trombotsüütidele. Suurte annuste korral võib pikeneda aPTT (aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg) ja aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenedamine ei ole lineaarses sõltuvuses naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse muutusega, mistõttu need ei ole sobilikud ega usaldusväärsed naatriumenoksapariini aktiivsuse jälgimiseks.

Hemorraagia

Nagu teiste antikoagulantide kasutamisel, võib verejooks tekkida mistahes kohas (vt lõik 4.8). Kui tekib verejooks, tuleb uurida selle päritolu ja rakendada sobivat ravi.

Naatriumenoksapariini nagu teisigi antikoagulantide tuleb kasutada ettevaatusega suurenenud veritsusohuga seisundite puhul, nt:

- häirunud hemostaas,
- anamneesis peptiline haavand,
- hiljutine isheemiline insult
- kontrollimatu raske arteriaalne hüpertensioon,
- diabeetiline retinopaatia,
- hiljutine neuro- või oftalmoloogiline operatsioon,
- samaaegne hemostaasi mõjutavate ravimite kasutamine (vt lõik 4.5).

Mehhaanilised südameklapi proteesid

Naatriumenoksapariini kasutamist trombemboolia profülaktikaks südameklappide mehhaaniliste proteesiga patsientidel on vähe uuritud. Üksikutel juhtudel on teatatud südameklapi proteesi tromboosist patsientidel, kes said naatriumenoksapariini trombemboolia profülaktikaks.

Mitmesugused kaasuvad faktorid, nagu põhihaigus ja ebapiisavad kliinilised andmed piiravad selliste juhtude analüüsimist.

Mõned nendest juhtudest esinesid rasedatel patsientidel, kellel tromboos põhjustas ema ja loote surma. Rasedad südameklapi proteesiga patsiendid võivad olla kõrgema trombemboolia riskigrupi patsiendid (vt lõik 4.4. Südameklapi mehhaaniliste proteesidega rasedad).

Hemorraagia eakatel

Kasutatuna profülaktilistes annustes ei ole eakatel patsientidel täheldatud suuremat soodumust veritsustele. Eakatel patsientidel (eriti 80-aastased ja vanemad) terapeutiliste annuste kasutamisel võib olla suurenenud risk verejooksukomplikatsioonideks. Soovitav on hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.2 Eakad ja lõik 5.2 Eakad).

Neerupuudulikkus

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel on oht üleannustamisele ja sellega kaasvalt suurem risk verejooksudeks. Kuna raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min) on risk üleannustamiseks märkimisväärselt suurem, on soovitatav nii raviannuseid kui profülaktilisi annuseid kohaldada.

Kuigi mõõduka (kreatiini kliirens 30...50 ml/ml) ja kerge (kreatiini kliirens 50...80 ml/min) neerupuudulikkuse korral ei ole vaja annust kohandada, on siiski hoolikas kliiniline jälgimine soovitatav (vt lõik 4.2 Neerupuudulikkus ja lõik 5.2. Neerupuudulikkus).

Väike kehakaal

Naatriumenoksapariini suurenenud sisaldust profülaktiliste annuste (kehakaalule mitte kohandatud) kasutamisel on täheldatud väikese kehakaaluga naistel (<45 kg) ja meestel (<57 kg), mis toob kaasa suurema verejooksude riski. Seetõttu tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 5.1. Kehakaal).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on suurem risk trombemboolia tekkeks. Profülaktilise annuse ohutus ja efektiivsus ei ole rasvunud patsientidel ($KMI >30 \text{ mg/m}^2$) täielikult kindlaks määratud ning puudub üksmeel annuse korrigeerimiseks. Neid patsiente tuleb trombemboolia nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Trombotsüütide arvu jälgimine

Antikehade poolt vahendatud hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia tekke risk eksisteerib ka madalmolekulaarsete hepariinide korral. Kui trombotsütopeenia tekib, siis tavaliselt 5...21 päeva vahel alates ravi algusest naatriumenoksapariiniga. Seetõttu on soovitatav, et trombotsüütide arvu määrataks enne ravi alustamist naatriumenoksapariiniga ja seejärel regulaarselt ravi ajal. Kui praktikas tekib märgatav trombotsüütide arvu langus (30...50% algtasemest) tuleb naatriumenoksapariin-ravi otsekohe lõpetada ning patsient viia üle teisele ravile.

Hepariin võib pärssida aldosterooni sekretsiooni, mis viib omakorda hüperkaleemiani, eriti patsientidel, kellel on diabeet, krooniline neerupuudulikkus, eelnev metaboolne atsidoos, tõusnud kaaliumisisaldus veres või kes võtavad kaaliumisäästvaid ravimeid. Hüperkaleemia risk tõuseb ravi ajal, kuid on tavaliselt pöörduv. Soovitav on enne hepariinravi algust mõõta suurema riskiga patsientidel plasma kaaliumisisaldust, samuti kontrollida seda regulaarselt hiljem, eriti kui ravi kestab kauem kui 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui see ei ole vältimatu, on hemostaasi mõjutavate ravimite kasutamine soovitatav lõpetada enne naatriumenoksapariiniga ravi alustamist. Selliste ravimite hulka kuuluvad:

- Süsteemsed salitsülaadid, atsetüülsalitsüülhape ja MSPVA-d, k.a ketorolak,
- Dekstraan 40, tiklopidiin ja klopidogreel,
- Süsteemsed glükokortikosteroidid,
- Trombolüütikumid ja antikoagulandid,
- Teised trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid, k.a glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid.

Kui sellised kombinatsioonid on näidustatud, tuleb naatriumenoksapariini vajadusel manustada hoolika kliinilise ja laboratoorse jälgimise tingimustes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud fetotoksilist ega teratogeenset toimet. Tiinetel rottidel on ³⁵S-naatriumenoksapariini ülekandumine läbi platsentabarjääri lootesse minimaalne.

Ei ole alust arvata, et naatriumenoksapariin läbiks inimesel platsentaarbarjääri raseduse teise trimestri ajal. Raseduse esimese ja kolmanda trimestri kohta andmeid ei ole.

Kuna puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud rasedatega ning kuna loomkatsete tulemused ei ole alati ülekantavad inimesele, tohib ravimit rasedatel kasutada ainult juhul, kui arst on tuvastanud selleks absoluutse vajaduse (vt ka lõik 4.4 Südameklapi mehhaaniliste proteesidega rasedad ja Mehhaanilised südameklapi proteesid).

Imetamine

Imetavatel rottidel on ³⁵S-naatriumenoksapariini ja selle märgistatud metaboliidi sisaldus piimas väga madal.

Ei ole teada, kas muutumatu naatriumenoksapariin eritub inimese rinnapiima.

Naatriumenoksapariini suukaudne imendumine on ebatõenäoline. Sellegipoolest peab ettevaatusabinõuna soovitama naatriumenoksapariiniga ravitavatel imetavatel emadel imetamisest loobuda.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Naatriumenoksapariinil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Enoksapariini ohutust on hinnatud kliinilistes uuringutes ligikaudu 15 000 patsiendil, kellele manustati enoksapariini, sealhulgas 1776 patsiendile süvaveeni tromboosi profülaktikaks trombemboolsete tüsistuste ohu tõttu pärast ortopeedilist või abdominaalkirurgiat; ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevale 1169 patsiendile süvaveeni tromboosi profülaktikaks; 559 patsiendile süvaveenitromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri embooliaga või ilma; 1578 patsiendile ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkti raviks ja 10176 patsiendile ägeda ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti raviks. Naatriumenoksapariini manustamisskeem nendes kliinilistes uuringutes varieerus sõltuvalt näidustusest. Naatriumenoksapariini annus süvaveeni tromboosi profülaktikaks pärast kirurgiat või ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevatel patsientidel oli 4000 anti-Xa RÜ subkutaanselt üks kord ööpäevas. Süvaveeni tromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma manustati enoksapariini kas 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanselt iga 12 tunni järel või 150 anti-Xa RÜ/kg 1 kord

ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti kliinilistes uuringutes oli annus 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanselt iga 12 tunni järel ning ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti kliinilises uuringus oli naatriumenoksapariini manustamisskeem 3000 anti-Xa RÜ intravenoosse boolusena ja seejärel 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanselt iga 12 tunni järel.

Alljärgnevalt on kirjeldatud kõrvaltoimeid, millest teatati kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni < 10); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Turustamisjärgsed kõrvaltoimed on märgitud sagedusega „teadmata“.

Verejooksud

Verejooksud olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks kliinilistes uuringutes. Nende hulka kuulusid suured verejooksud, millest teatati 4,2% patsientidest (kirurgilised patsiendid; suurtena käsitleti verejookse, mis põhjustasid märkimisväärse kliinilise haigusjuhu, kaasnes hemoglobiini langus 20 g/l võrra või osutus vajalikuks 2 või enama ühiku verekomponentide ülekanne; retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud olid alati määratletud suurtena). Mõned juhud olid fataalsed.

Nagu teistegi antikoagulantide puhul võib verejooks tekkida kaasuvate ohutegurite olemasolul, nt veritsuskalduvusega elundivigastused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi, mis mõjutab hemostaasi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

MedDRA organsüsteemi klass	Profülaktika kirurgilistel patsientidel	Profülaktika sisehaigustega patsientidel	Süvaveeni tromboosi ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	Patsientide ravi ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti korral	Patsientide ravi ägeda, ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti korral
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<i>Väga sage:</i> Verejooks* <i>Harv:</i> Retroperitoneaalne verejooks	<i>Sage:</i> Verejooks*	<i>Väga sage:</i> Verejooks* <i>Aeg-ajalt:</i> Intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks	<i>Sage:</i> Verejooks* <i>Harv:</i> Retroperitoneaalne verejooks	<i>Sage:</i> Verejooks* <i>Aeg-ajalt:</i> Intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks

* nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks, seedetrakti verejooks.

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos

MedDRA organsüsteemi klass	Profülaktika kirurgilistel patsientidel	Profülaktika sisehaigustega patsientidel	Süvaveeni tromboosi ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	Patsientide ravi ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti korral	Patsientide ravi ägeda, ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti korral
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Väga sage:</i> Trombotsütoos*	<i>Aeg-ajalt:</i> Trombotsütopeenia	<i>Väga sage:</i> Trombotsütoos*	<i>Sage:</i> Trombotsütopeenia	<i>Sage:</i> Trombotsütoos*
	<i>Sage:</i> Trombotsütopeenia		<i>Sage:</i> Trombotsütopeenia		<i>Väga harv:</i> Immuunallergiline trombotsütopeenia

* trombotsüütide üldarv perifeerses veres $> 400 \times 10^9/l$.

Teised kliinilist tähtsust omavad kõrvaltoimed

Need kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse rühmade kaupa tõsiduse kahanemise järjekorras, sõltumata ravimi näidustusest.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõik näidustused
Immuunsüsteemi häired	Sage: allergiline reaktsioon Harv: anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon (vt ka lõiku „Turustamisjärgne kogemus“)
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage: maksaensüümide aktiivsuse tõus (peamiselt transaminaasid*)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: urtikaaria, sügelus, erüteem Aeg-ajalt: bulloosne dermatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: süstekoha hematoom, süstekoha valu, muud süstekoha reaktsioonid** Aeg-ajalt: paikne ärritus, nahanekroos süstekohal
Uuringud	Harv: hüperkaleemia

* nt süstekoha turse, verejooks, ülitundlikkus, põletik, tihkestumine, valu või täpsemalt määratlemata reaktsioon;

** transaminaaside aktiivsuse tõus >3 korda üle normvahemiku ülemise piirväärtuse.

Turustamisjärgne kogemus

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud Clexane'i turuletulekujärgsest kasutamisest. Kõrvaltoimed on saadud kõrvaltoime spontaansetest raportitest ja on seetõttu sagedusega „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired

- Anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sh šokk.

Närvisüsteemi häired

- Peavalu.

Vaskulaarsed häired

- Spinaalhematoomi (või närvijuure hematoomi) juhud naatriumenoksapariini kasutamisel samaaegselt spinaal- või epiduraalanesteesiaga või spinaalkanali punktsiooniga; nende verejooksude tulemusel tekkis erineva raskusastmega neuroloogiline kahjustus, k.a pikaajaline või püsiv paralüüs (vt lõik 4.4, alalõik *Spinaal-/epiduraalanesteesia*).

Vere ja lümfisüsteemi häired

- Hemorraagiline aneemia
- Immuunallergilise trombotsütoopenia juhud koos tromboosiga; mõnel juhul oli tromboosi tüsistuseks elundi infarkt või jäseme isheemia (vt lõik 4.4) (vt lõik 4.4, alalõik *Trombotsüütide arvu jälgimine*).
- Eosinofiilia.
- **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** Naha vaskuliit, nahanekroos tavaliselt süstekohal (nendele reaktsioonidele eelneb tavaliselt punetus või erütematoosse kõrgendi teke, mis on infiltreerunud ja valulik); sellisel juhul tuleb ravi naatriumenoksapariiniga katkestada.
- Sõlmed süstekohal (põletikulised sõlmed, milles ei ole enoksapariiniga täitunud tsüsti); need taanduvad mõne päevaga ja ravi katkestamine ei ole vajalik.
- Alopeetsia.

Maksa ja sapiteede häired

- Hepatotsellulaarne maksakahjustus.
- Kolestaatiline maksakahjustus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

- Pikaajalise ravi järgselt tekkinud osteoporoos (üle 3 kuu).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja raskusaste

Naatriumenoksapariini juhuslikul intravenoosel, ekstrakorporaalsel või subkutaansel üleannustamisel tekivad hemorraagilised komplikatsioonid. Suukaudsel üleannustamisel, isegi suurtes annustes, on ebatõenäoline, et naatriumenoksapariin imenduks.

Antidoodid ja ravi

Antikoaguleerivat toimet saab neutraliseerida protamiini aeglase intravenoosse manustamisega.

Protamiini annus sõltub süstitud naatriumenoksapariini annusest, 1 mg protamiini neutraliseerib 100 anti-Xa RÜ naatriumenoksapariini antikoagulatiivse toime, kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödas vähem kui 8 tundi. Kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 100 anti-Xa RÜ naatriumenoksapariini kohta arvestada 0,5 mg protamiini. Kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödas enam kui 12 tundi, pole protamiini vaja manustada.

Siiski ei suuda isegi protamiini suured annused neutraliseerida naatriumenoksapariini anti-Xa toimet täielikult (maksimum 60 %). (vt protamiini soolade ravimi omaduste kokkuvõtet)

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained

ATC-kood: B01AB05.

Farmakodünaamika

Naatriumenoksapariin on madalmolekulaarne hepariin, mille keskmine molekulkaal on ligikaudu 4500 daltonit. Tegemist on naatriumisoolaga. Molekulkaal jaguneb:

<2000 daltonit	≤20%
2000...8000 daltonit	≥68%
>8000 daltonit	≤18%

Naatriumenoksapariini saadakse hepariini bensüülestri leeliselisel depolümeerisatsioonil sea soole limaskestast. Seda struktuuri iseloomustab 2-O-sulfo-4-enepüranosuroonhappe grupp ahela mitte-redutseerivas otsas ja 2-N,6-O-disulfo-D-glükosamiin ahela redutseerivas otsas. Ligikaudu 20% (vahemikus 15%...25%) enoksapariini struktuurist sisaldab 1,6-anhüdro derivaati polüsahhariidahela redutseerivas otsas.

In vitro puhastatud süsteemis on naatriumenoksapariinil kõrge anti-Xa aktiivsus (ligikaudu 10 000 anti-Xa RÜ/mg) ja madal anti-IIa ehk antitrombiini aktiivsus (ligikaudu 2800 anti-Xa RÜ/mg). Need antikoagulatiivsed aktiivsused avalduvad antitrombiin III (ATIII) vahendusel, mille tulemuseks on antitrombootiline toime inimesel.

Lisaks anti-Xa/IIa aktiivsusele on kindlaks tehtud enoksapariini täiendav antitrombootiline ja põletikuvastane toime tervetel isikutel, patsientidel ning mittekliinilistes mudelites. Nende toimete hulka kuuluvad ATIII-sõltuv teiste hüübimisfaktorite pärssimine, nt faktor VIIa, endogeense koefaktori juhttee inhibiitori (*Tissue Factor Pathway Inhibitor* – TFPI) vabanemise induktsioon ning von Willebrandi faktori vähenenud vabanemine veresoonte endoteelist vereringesse. Nimetatud faktorid aitavad teadaolevalt kaasa enoksapariini üldisele antitrombootilisele toimele.

Kliiniline efektiivsus

Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti ravi

Suurde mitmekeskeselisse uuringusse ESSENCE kaasati 3171 patsienti ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkti ägedas faasis ja randomiseeriti lisaks kaasuvale ravile atsetüülsalitsüülhappega 100 mg...325 mg üks kord päevas) saama ravi kas naatriumenoksapariiniga subkutaanselt 100 anti-Xa RÜ/kg iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt annuses vastavalt osalisele aktiveeritud tromboplastiini ajale (aPTT). Patsiente raviti haiglas vähemalt 2 ja maksimaalselt 8 päeva, kuni kliinilise stabiliseerumise, revaskularisatsiooni protseduuri või haiglast lahkumiseni. Patsiente jälgiti kuni 30 päeva. Võrreldes hepariiniga vähendas naatriumenoksapariin oluliselt korduva stenokardia, müokardiinfarkti ja surma teket, suhtelise riski vähenemisega 16,2% 14. päevaks, mis püsis 30-päevase jälgimisperioodi vältel. Lisaks tehti naatriumenoksapariini rühma patsientidele vähem revaskularisatsiooniprotseduure perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastikana (PTCA) või aortokoronaarse šunteerimisena (CABG), (suhtelise riski vähenemine 15,8% 30. päevaks).

Ägeda, ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekeskeselises uuringus EXTRACT-TIMI 25 randomiseeriti 20479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas

- naatriumenoksapariiniga ühekordse intravenoosse boolusena 3000 anti-Xa RÜ pluss subkutaanselt 100 anti-Xa RÜ/kg ning seejärel 100 anti-Xa RÜ/kg subkutaanse süstena iga 12 tunni järel või
- fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) alusel 48 tunni vältel.

Kõik patsiendid said lisaks ravi atsetüülsalitsüülhappega vähemalt 30 päeva. Enoksapariini annustamisstrateegiat kohandati raske neerukahjustusega patsientidel ja üle 75-aastastel patsientidel. Enoksapariini süstimist subkutaanselt jätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni 8 päeva (kumb enne saavutati).

4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemetodil manustatud antitrombootilise ravi toel. Seetõttu pidi enoksapariiniga ravi saavatel patsientidel teostama PTKA naatriumenoksapariini ravi foonil (ravimit vahetamata), kasutades eelmistel uuringutel põhinevat raviskeemi, st täiendavaid annuseid manustamata, kui viimasest s.c. manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 3000 anti-Xa RÜ/kg i.v. boolusena, kui viimasest s.c. manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.

Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liitlulemusnäitaja (surm mistahes põhjusel või korduv müokardiinfarkt) esinemissagedust esimese 30 päeva jooksul pärast randomiseerimist (9,9% enoksapariini rühmas, võrreldes 12,0% fraktsioneerimata hepariini rühmas, suhtelise riski vähenemisega 17% ($p<0,001$)).

Enoksapariiniga ravi kasulikkus mitme efektiivsusnäitaja suhtes ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga ($p<0,001$).

Enoksapariini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistest alarühmades, k.a. vanus, sugu, infarkti lokalisatsioon, varasemalt diagnoositud diabeet, varasem müokardiinfarkt, manustatud fibrinolüütilise ravimi tüüp ja uuringuravimi manustamiseni kulunud aeg.

Ravi enoksapariiniga oli oluliselt kasulikum kui ravi fraktsioneerimata hepariiniga patsientidel, kellele teostati perkutaanne koronaarinterventsioon 30 päeva jooksul alates randomiseerimisest (suhtelise riski vähenemine 23%) või medikamentoosselt ravitud patsientidel (suhtelise riski vähenemine 15%, $p=0,27$ koostoime kohta).

Surmast, korduvast müokardiinfarktist või intrakraniaalsest hemorraagiast koosneva liitlulemusnäitaja (kliinilise netokasu mõõt) esinemissagedus oli oluliselt madalam ($p<0,0001$) enoksapariini rühmas (10,1%), võrreldes fraktsioneerimata hepariini rühmaga (12,2%), mis tähendab suhtelise riski vähenemist 17% Clexane'i kasuks.

Esimese 30 päeva jooksul täheldatud enoksapariini kasulik toime esmasele tulemusnäitajale püsis 12-kuulise järelkontrolli perioodi vältel.

Venoosse trombemboolia profülaktika ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevatel patsientidel

MEDENOX uuring

Topeltpimedas mitmekeskuselises paralleelrühmadega uuringus võrreldi Clexane'i annuses 2000 anti-Xa RÜ või 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas platseeboga süvaveenide tromboosi (SVT) profülaktikas ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevatel patsientidel (määratletud kui kõndimisdistants <10 meetrit ≤3 päeva jooksul). See uuring hõlmas patsiente, kellel esines südamepuudulikkus (NYHA III või IV klass); äge hingamispuudulikkus või tüsistunud krooniline hingamispuudulikkus (mis ei vajanud ventilatoorset tuge); äge infektsioon (välja arvatud septiline šokk) või äge reumaatiline haigus [äge nimmepiirkonna või istmikunärvi valu, lülisamba lülide kompressioon (osteoporoosi või kasvaja tõttu), alajäsemete äge artriit].

Kokku kaasati uuringusse 1102 patsienti ja neist raviti 1073 patsienti. Patsiendid olid vanuses 40 kuni 97 aastat (keskmine vanus 73 aastat), mehi ja naisi oli uuringus võrdselt. Ravi kestis maksimaalselt 14 päeva (keskmine kestus 7 päeva). 4000 anti-Xa RÜ annuse üks kord päevas subkutaanselt manustamisel vähendas Clexane oluliselt SVT esinemissagedust võrreldes platseeboga. Efektiivsust puudutavad andmed on toodud allpool olevas tabelis.

Clexane efektiivsus süvaveenide tromboosi profülaktikas ägeda haiguse tõttu voodirežiimil olevatel patsientidel

Näidustus	Annustamisrežiim		
	Clexane 2000 anti Xa-RÜ päevas manustatuna subkutaanselt n (%)	Clexane 4000 anti-Xa RÜ päevas manustatuna subkutaanselt n (%)	Platseebo n (%)
Kõik ägeda haiguse ajal ravitud patsiendid	351(100)	360 (100)	362 (100)
Ravi ebaõnnestumine*			
VTE†(%) kokku	43 (12,3)	16 (4,4)	43 (11,9)
SVT (%) kokku	43 (12,3) (95% CI‡: 8,8...15,7)	16 (4,4) (95% CI‡: 2,3...6,6)	41 (11,3) (95% CI‡: 8,1...14,6)
Proksimaalne SVT (%)	13 (3,7)	5 (1,4)	14 (3,9)

* Ravi ebaõnnestumine 1. kuni 14. ravipäeval

† VTE = venoossed trombemboolilised sündmused, mille hulka kuulusid SVT, kopsuarteri trombemboolia ja surmajuhud, mida peeti trombemboolilist päritolu olevaks

‡ CI = usaldusintervall

Ligikaudu 3 kuud pärast uuringusse kaasamist oli venoosse trombemboolia esinemissagedus oluliselt madalam Clexane 4000 anti-Xa RÜ ravirühmas võrreldes platseeborühmaga.

Trombemboolia profülaktika kirurgiliste protseduuride ajal

ENOXACAN uuring

Gastrointestinaalse, uroloogilise või günekoloogilise trakti elekttiivse vähikirurgia patsientidel läbiviidud topeltpimedasse paralleelrühmadega uuringusse kaasati 1116 patsienti ja neist raviti 1115 patsienti. Patsiendid olid vanuses 32 kuni 97 aastat (keskmine vanus 67 aastat), 52,7% neist olid mehed ja 47,3% naised. Patsientidest 98% olid europiidid, 1,1% mustanahalised, 0,4% asiaadid ja 0,4% muud. Clexane 4000 anti-Xa RÜ, manustatuna subkutaanselt üks kord päevas alates 2 tundi enne operatsiooni kuni maksimaalselt 12 päeva pärast operatsiooni, oli süvaveenide tromboosi (SVT) riski vähendamisel võrreldav hepariiniga annuses 5000 Ü manustatuna subkutaanselt iga 8 tunni järel. Efektiivsust puudutavad andmed on toodud allpool olevas tabelis.

Clexane efektiivsus süvaveenide tromboosi profülaktikas pärast abdominaalkirurgiat

Näidustus	Annustamisrežiim	
	<u>Clexane</u> 4000 anti-Xa RÜ päevas manustatuna subkutaanselt n (%)	<u>Hepariin</u> 5000 Ü iga 8 h järel manustatuna subkutaanselt n (%)
Kõik ravitud abdominaalkirurgia patsiendid	555 (100)	560 (100)
Ravi ebaõnnestumine VTE* (%) kokku	56 (10,1) (95% CI†: 8...13)	63 (11,3) (95% CI: 9...14)
Ainult SVT (%)	54 (9,7) (95% CI: 7...12)	61 (10,9) (95% CI: 8...13)

* VTE = venoossed trombemboolilised sündmused, mille hulka kuulusid SVT, kopsuarteri trombemboolia ja surmajuhud, mida peeti trombemboolilist päritolu olevaks

† CI = usaldusintervall

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine iseloomustus

Naatriumenoksapariini farmakokineetilisi parameetreid hinnatakse plasma anti-Xa ja anti-IIa aktiivsuse muutuste alusel soovitatud annuste korral pärast ühekordset ja korduvat subkutaanset manustamist ning pärast ühekordset intravenooset manustamist.

Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil spetsiifiliste substraatidega ja naatriumenoksapariini standardkalibreerimisega madalmolekulaarsete hepariinide rahvusvaheliste ühikute suhtes (NIBSC).

Biosaadavus ja imendumine

Naatriumenoksapariini absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist, võttes aluseks anti-Xa aktiivsuse, on peaaegu 100%. Süstelahuse maht ja annus kontsentratsioonide vahemikus 100...200 mg/ml ei mõjuta tervetel vabatahtlikel farmakokineetilisi parameetreid.

Keskmi maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...5 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset subkutaanset manustamist vastavalt annustes 2000 anti-Xa RÜ, 4000 anti-Xa RÜ, 100 anti-Xa RÜ/kg ja 150 anti-Xa RÜ/kg.

3000 anti-Xa RÜ i.v. boolus koheselt järgneva 100 anti-Xa RÜ/kg s.c. iga 12 tunni järel andis anti-faktor Xa esmaseks kõrgtasemeks 1,16 RÜ/ml (n=16) ja keskmiseks süsteemseks saadavuseks 88% püsitasakaalu tasemest. Püsitasakaal saavutatakse teisel ravipäeval.

Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovitatud annuste vahemikus lineaarne. Kõikumised patsientide vahel on väikesed. Pärast korduvat subkutaanset 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas ja 150 anti-Xa RÜ üks kord päevas manustamist tervetele vabatahtlikele, saavutatakse püsikontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini aktiivsus on 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust.

Naatriumenoksapariini aktiivsuse tase tasakaalukontsentratsioonil on hästi tuletatav ühekordse annuse manustamise järgsest farmakokineetikast. Pärast korduvaid subkutaanseid manustamisi 100 anti-Xa RÜ/kg kaks korda päevas saavutatakse püsikontsentratsioon 3...4-ndal päeval keskmise ekspositsiooniga ligikaudu 65% kõrgem, kui pärast ühekordset manustamist ja maksimum ning miinimum anti-Xa väärtustega vastavalt 1,2 ja 0,52 RÜ/ml. Naatriumenoksapariini farmakokineetika alusel on see erinevus tasakaalukontsentratsiooni staadiumis eeldatav ja jääb terapeutilistesse piiridesse.

Pärast subkutaanset manustamist on plasma anti-IIa aktiivsus 10 korda madalam kui anti-Xa aktiivsus. Keskmi maksimaalset anti-IIa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...4 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,13 RÜ/ml pärast korduvaid manustamisi 100 anti-Xa RÜ/kg kaks korda päevas ja 150 anti-Xa RÜ/kg üks kord päevas.

Jaotumine

Naatriumenoksapariini anti-Xa aktiivsuse jaotusruumala on ligikaudu 5 liitrit ja on lähedane vere ruumalale.

Eritumine ja biotransformatsioon

Naatriumenoksapariin on madala kliirensiga ravim, keskmise anti-Xa plasma kliirensiga 0,74 l/h pärast 6-tunnist intravenooset infusiooni annusega 150 anti-Xa RÜ/kg. Naatriumenoksapariini eliminatsioon on monofaasiline ja poolväärtusaeg on alates ligikaudu 4 tunnist pärast ühekordset subkutaanset manustamist kuni 7 tunnini pärast korduvaid manustamisi.

Naatriumenoksapariini peamine biotransformatsioon toimub maksas desulfatsiooni ja/või depolümeerisatsiooni teel madala molekulaaruga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Aktiivsete fragmentide renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning aktiivse ja mitteaktiivse fragmenti totaalne eritumine neerude kaudu moodustab 40% annusest.

Patsientide erigrupid

Eakad

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, ei erine normaalse neerufunktsiooni korral eakatel naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil nooremate täiskasvanute omast. Kuid kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, võib eakatel patsientidel naatriumenoksapariini eliminatsioon olla aeglasem (vt lõik 4.4: Hemorraagia eakatel, lõik 4.2: Eakad, ja lõik 5.1: Neerupuudulikkus).

Neerupuudulikkus

Tasakaalukontsentratsiooni korral on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab langenud neerufunktsiooniga patsientidel naatriumenoksapariini alanenud kliirensile.

Anti-Xa sisaldus, mis väljendub AUC ja tasakaalukontsentratsiooni väärtustes, on kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) neerupuudulikkuse korral pärast korduvat subkutaanset manustamist annuses 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas, marginaalselt suurenenud.

Raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel on AUC väärtus tasakaalukontsentratsiooni korral pärast korduvat subkutaanset manustamist annuses 4000 anti-Xa RÜ üks kord päevas, märkimisväärselt, 65% võrra suurenenud (vt lõik 4.4 ja 4.2: Neerupuudulikkus)

Kehakaal

Pärast korduvat subkutaanset manustamist annuses 150 anti-Xa RÜ/kg üks kord päevas, oli anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tasakaalukontsentratsiooni korral ülekaalulistel patsientidel (kehamassi indeks 30...48 kg/m²) võrreldes mitteülekaaluliste isikutega marginaalselt kõrgem, kusjuures C_{max} ei suurenenud. Ülekaalulistel isikutel on subkutaanse manustamise korral annusele kohandatud kliirens madalam.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti ühekordse subkutaanse 4000 anti-Xa RÜ annuse manustamisel, et anti-Xa väärtus oli väikesekaalulistel naistel (<45 kg) 52% suurem ja väikesekaalulistel meestel (<57 kg) 27% suurem võrreldes normaalse kehakaaluga kontrollisikutega (vt lõik 4.4: Väike kehakaal).

Hemodialüüs

Ühes uuringus leiti eliminatsioon olevat sarnane, aga AUC oli pärast ühekordset intravenooset annust 25 või 50 anti-Xa RÜ /kg 2-korda kõrgem kui kontrollgrupis.

Farmakokineetilised koostoimed

Naatriumenoksapariini ja trombolüütikumide koosmanustamisel ei täheldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Naatriumenoksapariini kartsinogeensuse hindamiseks ei ole loomadel pikaajalisi katseid läbi viidud. Naatriumenoksapariin ei osutunud *in vitro* testides, k.a Ames test, hiire lümfoomi raku edasise mutatsiooni test ja inimese lümfotsüüdi kromosomaalse kõrvalekalde test, ega ka *in vivo* roti luuüdi kromosomaalse kõrvalekalde testis mutageenseks.

Annustes kuni 2000 anti-Xa RÜ/kg/päevas subkutaanselt naatriumenoksapariin omas toimet nii isaste kui emaste rottide fertiilsusele ja reproduktiivsetele omadustele. Teratoloogilised uuringud viidi läbi tiinetel rottidel ja küülikutel annustes kuni 3000 anti-Xa RÜ/kg/päevas subkutaanselt.

Naatriumenoksapariiniga seotud teratogeeneid ja fetotoksilisi toimeid ei täheldatud.

Rottide ja koertega läbiviidud 13-nädalases toksilisuse uuringus annusega 1500 anti-Xa RÜ/kg/päevas subkutaanselt ning rottide ja ahvidega läbiviidud 26-nädalases toksilisuse uuringus annusega 1000 anti-Xa RÜ/kg/päevas subkutaanselt ja intravenoosselt peale naatriumenoksapariini antikoaguleeriva toime teisi kõrvaltoimeid ei esinenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Subkutaanne süste.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

Intravenoosne (boolus)süst (üksnes ägeda STEMI näidustuse korral).

Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 0,9% soolalahuse või 5% dekstroosilahusega.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg/ml (10 000 anti-Xa RÜ/ml) süstelahus süstlis 0,2 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml või 1,0 ml.

Pakendis kaks või kümme süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt lõik 4.2.

Süstlid on valmis koheseks kasutamiseks.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

240398

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

11.12.1998/25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014