

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Crusia, 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus süstlis
Crusia, 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus süstlis
Crusia, 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus süstlis
Crusia, 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis
Crusia, 10000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 2000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 20 mg) 0,2 ml süstevees.

4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 4000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 40 mg) 0,4 ml süstevees.

6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 6000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 60 mg) 0,6 ml süstevees.

8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 8000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 80 mg) 0,8 ml süstevees.

10000 RÜ (100 mg)/1 ml

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 10000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 100 mg) 1 ml süstevees.

INN. *Enoxaparinum natriicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Naatriumenoksapariin on bioloogiline aine, mis saadakse sea soole limaskestast pärit hepariini bensüülestri derivaadi leeliselisel depolümeerisatsioonil.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstevedelik).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

- Venosse trombemboolia profülaktika mõõduka ja kõrge riskiga kirurgilist ravi saavatel patsientidel, eriti ortopeedilises või üldkirurgias, k.a onkoloogilises kirurgias;
- venosse trombemboolia profülaktika ägeda haigusega (nt südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venosse trombemboolia suurenenud riskiga patsientidel;

- süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi vajav kopsuarteri trombemboolia;
- trombide tekke ennetamine kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
 - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti ravi, kombinatsioonis suukaudse atsetüülsalitsüülhappega;
 - ST-elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti ravi, k.a medikamentooset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni patsiendid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Venoosse trombemboolia profülaktika mõõduka ja kõrge riskiga kirurgilist ravi saavatel patsientidel
Patsientide individuaalset tromboosiriski on võimalik hinnata, kasutades valideeritud riskikihitamise mudelit.

- Mõõduka trombembooliariskiga patsientidel on soovituslik naatriumenoksapariini annus 2000 RÜ (20 mg), manustatuna subkutaanse süstina üks kord ööpäevas. Mõõduka riskiga kirurgilise ravi korral on osutunud tõhusaks ja turvaliseks naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) manustamise alustamine preoperatiivselt (2 tundi enne kirurgiat). Mõõduka riskiga patsientidel tuleb ravi naatriumenoksapariiniga jätkata minimaalselt 7...10 päeva, olenemata taastumisest (nt liikuvus). Jätkata profülaktikat, kuni patsiendi liikuvus pole enam märgatavalt vähenenud.
- Kõrge trombembooliariskiga patsientidel on soovituslik naatriumenoksapariini annus 4000 RÜ (40 mg) manustatuna subkutaanse süstina üks kord ööpäevas, alustades ravi eelistatult 12 tundi enne kirurgilist ravi. Juhul kui tekib vajadus alustada naatriumenoksapariini preoperatiivse profülaktikaga varem kui 12 tundi enne kirurgiat (nt kõrge riskiga patsiendid, kes ootavad edasilükatud ortopeedilist kirurgiat), tuleb viimane süst manustada hiljemalt kui 12 tundi enne kirurgiat ja ravi jätkata 12 tundi pärast kirurgiat.
 - Ulatusliku ortopeedilise kirurgilise ravi läbinud patsientidel on soovitatav tromboosi pikendatud profülaktika kuni 5 nädalat.
 - Venoosse trombemboolia kõrge riskiga patsientidel, kes on läbinud kõhu- või vaagnapiirkonna vähkkasvaja kirurgilise ravi, on soovitatav tromboosi pikendatud profülaktika kuni 4 nädalat.

Venoosse trombemboolia profülaktika mittekirurgilist ravi saavatel patsientidel

Naatriumenoksapariini soovituslik annus on 4000 RÜ (40 mg), manustatuna subkutaanse süstina üks kord ööpäevas.

Ravi naatriumenoksapariiniga määratakse vähemalt 6...14 päevaks, olenemata taastumisest (nt liikuvusest). Üle 14 päeva kestva ravi kasu ei ole kindlaks tehtud.

Süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi

Naatriumenoksapariini võib manustada subkutaanse süstina üks kord ööpäevas 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) või kaks korda ööpäevas 100 RÜ/kg (1 mg/kg).

Arst peab valima annustamisskeemi individualiseeritud hinnangu põhjal, mis hõlmab trombembooliariski ja veritsusriski. Venoosse trombemboolia madala retsidiiviriskiga tüsistusteta patsientidele tuleb valida raviskeem 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas. Kõigil teistel (rasvunud, sümptomaatilise kopsuarteri trombemboolia, vähi, korduva venoosse trombemboolia või proksimaalse (*vena iliaca*) tromboosiga) patsientidel tuleb kasutada raviskeemi 100 RÜ/kg (1 mg/kg), manustatuna kaks korda ööpäevas.

Ravi naatriumenoksapariiniga määratakse keskmiselt 10 päevaks. Sobival ajal tuleb alustada suukaudset antikoagulantravi (vt lõik 4.2, „Naatriumenoksapariini ja suukaudsete antikogulantide üleminek ühelt teisele“).

Trombide tekke ennetamine hemodialüüsi ajal

Soovitav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg) naatriumenoksapariini.

Hemorraagia kõrge riskiga patsientidel tuleb annust langetada kuni 50 RÜ/kg (0,5 mg/kg) kahe vaskulaarse juurdepääsutee või 75 RÜ/kg (0,75 mg/kg) ühe vaskulaarse juurdepääsutee korral.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada dialüüsiseansi alguses dialüüsiringe arteriaalsesse harusse. Annuse toime on tavaliselt piisav 4-tunniseks seansiks; fibriinikogumite leidmisel, nt tavalisest pikema seansi järgselt, võib siiski manustada järgneva annuse 50 RÜ kuni 100 RÜ/kg (0,5...1 mg/kg).

Hemodialüüsi seansi ajal naatriumenoksapariini profülaktikaks või raviks kasutamise kohta andmed puuduvad.

Äge koronaarsündroom: ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi

- Soovitav annus ebastabiilse stenokardia ja NSTEMI ravis on 100 RÜ/kg (1 mg/kg) naatriumenoksapariini subkutaanse süstina iga 12 tunni järel, manustatuna koos antiagregantidega. Ravi peab kestma vähemalt 2 päeva ja jätkuma kuni kliinilise stabiliseerumiseni. Tavaline ravikestus on 2 kuni 8 päeva. Kõigile vastunäidustuseta patsientidele on soovitatav atsetüülsalitsüülhappe algannus 150...300 mg suu kaudu (atsetüülsalitsüülhapet mittekasutanud patsientidel) ja pikaajaline säilitusannus 325 mg ööpäevas sõltumata ravistrateegiast.
- Ägeda STEMI ravis on soovitatav naatriumenoksapariini annus ühekordse intravenoosse boolusena 3000 RÜ (30 mg) ja lisaks 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, millele järgneb 100 RÜ/kg (1 mg/kg) manustatuna subkutaanselt iga 12 tunni järel (maksimaalselt 10 000 RÜ (100 mg) iga esimese kahe subkutaanse annuse kohta). Vastunäidustuste puudumisel tuleb kaasvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitav ravikestus on 8 päeva või haiglast väljakirjutamine (ükskõik kumb saabub esimesena). Naatriumenoksapariini tuleb manustada 15 minutit enne ja 30 minutit pärast (fibriin-spetsiifilist või mitte-fibriin-spetsiifilist) trombolüütilist ravi.
 - ≥ 75 -aastaste patsientidele annustamiseks vt lõik 4.2 „Eakad“.
 - Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral ei ole naatriumenoksapariini täiendav annus vajalik, kui viimane subkutaanne manustamine toimus vähem kui 8 tundi enne ballooni laiendamist. Kui viimane subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne ballooni laiendamist, tuleb intravenoosse boolusena manustada 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg) naatriumenoksapariini.

Lapsed

Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud.

Eakad

Neerutalitluse kahjustuseta eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool „neerutalitluse kahjustus“ ja lõik 4.4).

≥ 75 -aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutada intravenooset boolust. Algannus on subkutaanselt 75 RÜ/kg (0,75 mg/kg) iga 12 tunni järel (maksimaalselt 7500 RÜ (75 mg) mõlema kahe esimese subkutaanse annuse kohta, millele järgneb ülejäänud subkutaansete annustena 75 RÜ/kg (0,75 mg/kg)). Kahjustunud neerutalitlusega eakatele annustamise kohta vt allpool „Neerutalitluse kahjustus“ ja lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta on andmed puudulikud (vt lõigud 5.1 ja 5.2) ja neile patsientidele ravimi manustamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

- Raske neerukahjustus
Puudulike andmete tõttu ei soovitata naatriumenoksapariini kasutada lõppstaadiumis neeruhaiguse korral (kreatiniini kliirens < 15 ml/min), v.a trombid tekke ennetamiseks kehavälises vereringes

hemodialüüsi ajal.

Annustamine raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min):

| Näidustus | Annustamisskeem |
|--|---|
| Venoosse trombemboolia profülaktika | 2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas. |
| Stivaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi | 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehakaalu kohta subkutaanselt üks kord ööpäevas. |
| Ebastabiilse stenokardia ja NSTEMI ravi | 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehakaalu kohta subkutaanselt üks kord ööpäevas. |
| Ägeda STEMI ravi (< 75-aastased patsiendid) | 1 x 3000 RÜ (30 mg) intravenoosse boolusena pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehakaalu kohta subkutaanselt ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehakaalu kohta subkutaanselt iga 24 tunni järel. |
| Ägeda STEMI ravi (>75-aastased patsiendid) | Intravenoosse booluseta 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehakaalu kohta subkutaanselt ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehakaalu kohta subkutaanselt iga 24 tunni järel. |

Soovitatud annuse kohandamist ei rakendata hemodialüüsi näidustusel.

- Kerge ja mõõdukas neerukahjustus
Ehkki annuse kohandamist ei soovitata patsientide neerutalitluse mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) kahjustuse korral, on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine.

Manustamisviis

Crusia[®] ei tohi manustada intramuskulaarselt.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks.

- Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi algab intravenoosse boolusena, millele koheselt järgneb subkutaanne süst.
- Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal manustatakse seda dialüüsiringe arteriaalsesse harusse.

Ühekordne süstel on valmis koheseks kasutamiseks.

- Subkutaanse süstimise tehnika
Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne välja suruda. Kasutage gradueeritud süstlit, kui süstitava ravimi annus vajab kehakaalu järgi kohandamist, eemaldades vajaliku annuse saavutamiseks ülejäägi enne süstimist. Arvestage, et vahel ei ole täpse annuseni jõudmine süstli gradueeringu tõttu võimalik ja sellistel juhtudel tuleb annus ümmardada lähimani.

Manustada tuleb vaheldumisi vasakule ja paremale anterolateraalssesse või posterolateraalssesse kõhupiirkonda.

Nõel kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt põidla ja nimetissõrme vahel hoitava nahavolti. Nahavolti ei vabastata enne süsti lõpuleviimist. Ärge hõõruge süstekohta pärast manustamist.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhised lõik 6.6).

Isemanustamise korral peab patsient järgima ravimi pakendisse lisatud infolehe juhiseid.

- Intravenoosse boolusena süstimine (ainult ägeda STEMI näidustusel):

Ägeda STEMI korral peab ravi algama intravenoosse boolusena, millele koheselt järgneb subkutaanne süst.

Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Teda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamine enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse füsioloogilise või glükoosilahusega. Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 0,9% füsioloogilise lahuse või 5% glükoosilahusega.

- Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus

Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit eemaldades liigse mahu, jättes süstlisse ainult 3000 RÜ (30 mg). Seejärel saab annuse 3000 RÜ (30 mg) süstida otse veeni.

- Täiendav boolus perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral, kui viimane subkutaanne manustamine toimus enam kui 8 tundi enne ballooni laiendamist

Perkutaanset koronaarinterventsiooni läbitegevatele patsientidele tuleb manustada täiendavalt intravenoosse boolusena 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg), kui viimane subkutaanne manustamine toimus enam kui 8 tundi enne ballooni laiendamist.

Väikse süstitava koguse täpsuse tagamiseks on soovitatav ravim lahjendada kuni 300 RÜ/ml (3 mg/ml). 300 RÜ/ml (3 mg/ml) lahuse saamiseks naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstlit kasutades on soovitatav kasutada 50 ml infusioonikotti (st kasutades kas 0,9% füsioloogilist lahust või 5% glükoosilahust) järgnevalt:

Tõmmake süstlasse infusioonikotist 30 ml ja väljutage see. Süstige kogu naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstli sisu infusioonikotti jäänud 20 ml juurde. Segage ettevaatlikult koti sisu. Tõmmake vajalik kogus lahjendatud lahust süstlasse intravenoosseks manustamiseks.

Pärast lahjendatud lahuse valmistamist saab süstitava koguse arvutada kasutades järgnevat valemit: [lahjendatud lahuse kogus (ml) = patsiendi kaal (kg) x 0,1] või allolevat tabelit. Lahjendatud lahuse on soovitatav valmistada vahetult enne kasutamist.

Intravenoosselt süstitav kogus pärast lahjendamist kontsentratsioonini 300 RÜ (3 mg)/ml

| Kehakaal | Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg) | | Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml |
|----------|---------------------------------------|------|--|
| | kg | RÜ | ml |
| 45 | 1350 | 13,5 | 4,5 |
| 50 | 1500 | 15 | 5 |
| 55 | 1650 | 16,5 | 5,5 |
| 60 | 1800 | 18 | 6 |
| 65 | 1950 | 19,5 | 6,5 |
| 70 | 2100 | 21 | 7 |
| 75 | 2250 | 22,5 | 7,5 |
| 80 | 2400 | 24 | 8 |
| 85 | 2550 | 25,5 | 8,5 |
| 90 | 2700 | 27 | 9 |
| 95 | 2850 | 28,5 | 9,5 |
| 100 | 3000 | 30 | 10 |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |

| | | | |
|-----|------|------|------|
| 110 | 3300 | 33 | 11 |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36 | 12 |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39 | 13 |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42 | 14 |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45 | 15 |

- Arteriaalsesse harusse süstimine:

Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes manustatakse hemodialüüsi ajal dialüüsi ringe arteriaalsesse harusse.

Naatriumenoksapariini ja suukaudsete antikoagulantide üleminek ühelt teisele

- *Naatriumenoksapariini ja K-vitamiini antagonistide üleminek ühelt teisele*

K-vitamiini antagonistide toime jälgimiseks tuleb tõhustada kliinilist jälgimist ja laboriuuringuid (protrombiini aeg, mida väljendatakse INR-väärtusena (*International Normalized Ratio*)).

Intervalli tõttu enne K-vitamiini antagonisti maksimaalse toime saavutamist tuleb INR soovitud terapeutilises vahemikus hoidmiseks jätkata naatriumenoksapariini püsiva annuse manustamist nii kaua kui vajalik, mille tunnuseks on kahe järjestikuse testi tulemused.

Kui patsient kasutab K-vitamiini antagonisti, tuleb selle manustamine lõpetada ja esimene naatriumenoksapariini annus manustada siis, kui INR langeb allapoole terapeutilist vahemikku.

- *Naatriumenoksapariini ja otseste suukaudsete antikoagulantide üleminek ühelt teisele*

Kui patsient saab ravi naatriumenoksapariiniga, tuleb selle manustamine lõpetada ja alustada suukaudse antikoagulandiga 0...2 tundi enne järgmist plaanilist naatriumenoksapariini manustamist vastavalt suukaudse antikoagulandi kasutusjuhendile.

Kui patsient saab ravi suukaudse antikoagulandiga, tuleb naatriumenoksapariini esimene annus manustada sel ajal, mil oleks võetud järgmine suukaudse antikoagulandi annus.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunksiooni korral annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunksiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraktsiaalse hematoomi riski tõttu (vt lõik 4.4).

- *Profülaktikaks kasutatavad annused*

Tuleb hoida vähemalt 12-tunnine punkteerimisvaba vahemik naatriumenoksapariini viimase profülaktilise annuse ja nõela või kateetri asetamise vahel.

Jätkuprotseduurideks tuleb enne kateetri eemaldamist samuti järgida vähemalt 12 tunnist edasilükkamist.

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 15...30 ml/min, tuleb kaaluda aja kahekordistamist vähemalt 24 tunni enne punkteerimist, kateetri asetamist või eemaldamist.

Naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) manustamise alustamine 2 tundi enne operatsiooni ei ole neuraktsiaalse anesteesiaga kokkusobiv.

- *Raviannused*

Naatriumenoksapariini viimase raviannuse ja nõela või kateetri asetamise vahel peab hoidma vähemalt 24-tunnise punkteerimisvaba vahemiku (vt lõik 4.3).

Jätkuprotseduurideks tuleb enne kateetri eemaldamist samuti järgida vähemalt 24-tunnist edasilükkamist.

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 15...30 ml/min, tuleb kaaluda aja kahekordistamist vähemalt 48 tunni enne punkteerimist, kateetri asetamist või eemaldamist.

Patsientidel, kes saavad annuseid kaks korda ööpäevas (kas 75 RÜ/kg (0,75 mg/kg) kaks korda ööpäevas või 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas) tuleb naatriumenoksapariini teine annus vahele jätta, et võimaldada enne kateetri asetamist või eemaldamist piisavat ajavahet.

Anti-Xa tase on neil ajahetkedel endiselt tuvastatav ja need viivitused ei garanteeri neuraktsiaalse hematoomi vältimist.

Naatriumenoksapariini mittekasutamist tuleb samuti kaaluda vähemalt 4 tundi pärast spinaal- või epiduraalpunktsiooni või pärast kateetri eemaldamist. Viivitus peab põhinema kasu ja riski hindamisel kaaludes nii tromboosi- ja verejooksuriski protseduuri ja patsiendi riskifaktorite kontekstis.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide, k.a. teiste madalmolekulaarsete hepariinide või lõigus 6.1. loetletud mistahes abiainete suhtes;
- hepariinist tingitud immuunvahendatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva jooksul või antikehad vereringes (vt lõik 4.4);
- kliiniliselt oluline aktiivne veritsus ja kõrgenenud verejooksuriskiga seisund, k.a. hiljutine hemorraagiline insult, seedetrakti haavand, kõrge veritsusriskiga maligne kasvaja, hiljutine aju-, seljaaju- või silmakirurgia, teadaolev või kahtlustatav söögitoru vaariks, arteriovenoosne malformatsioon, vaskulaarne aneurüsm või suur intraspinaalne või intratserebraalne vaskulaarne hälve;
- spinaal- või epiduraalanesteesia või lokaalne anesteesia, kui naatriumenoksapariini on kasutatud raviks eelneva 24 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- *Üldised*

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalude, spetsiifilise anti-Xa ja anti-IIa aktiivsuse, ühikute, annustamise ja kliinilise efektiivsuse ning ohutuse poolest. Selle tulemusel on erinev ka farmakokineetika ja seotud bioloogiline aktiivsus (nt antitrombiini aktiivsus ja trombotsüütide interaktsioonid). Seetõttu on vajalik eritähelepanu ja iga konkreetse ravimpreparaadi kasutamisharjumiste järgimine.

- *Hepariinist tingitud trombotsütopeenia (>100 päeva)*

Naatriumenoksapariini kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on viimase 100 päeva jooksul olnud hepariinist tingitud immuuntekkeline trombotsütopeenia või on vereringes antikehad (vt lõik 4.3). Antikehad võivad vereringes püsida mitu aastat.

Naatriumenoksapariini tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on olnud (>100 päeva) hepariinist tingitud trombotsütopeenia ilma antikehadeta vereringes. Otsus naatriumenoksapariini kasutamiseks tuleb sel juhul teha ainult pärast hoolikat riski hindamist ja hepariini mittesisaldavate ravialternatiivide kaalumist (e.g. naatriumdanaparoid või lepirudiin).

- *Trombotsüütide arvu jälgimine*

Madalmolekulaarsete hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavaliselt 5...21. päeval pärast naatriumenoksapariiniga ravi alustamist.

Hepariinist tingitud trombotsütopeenia risk on kõrgem patsientidel pärast operatsiooni ja peamiselt pärast südamekirurgiat ning vähiga patsientidel.

Seetõttu on soovitatav trombotsüütide arvu määramine enne naatriumenoksapariiniga ravi alustamist ja seejärel regulaarselt ravi jooksul.

Kui ilmneb hepariinist tingitud trombotsütopeenia kliinilisi sümptomeid (iga uus arteriaalne ja/või venoosse trombemboolia episood, iga valulik nahakahjustus süstekohal, iga allergiline või anafülaktiline reaktsioon ravi ajal), tuleb mõõta trombotsüütide arvu. Patsiendid peavad olema teadlikud, et need sümptomid võivad ilmneda ja kui see juhtub, tuleb neil teavitada enda perearsti. Kui praktikas on kinnitust saanud trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine (30...50% algväärtusest), tuleb ravi naatriumenoksapariiniga koheselt lõpetada ja patsient üle viia alternatiivsele antikoagulantravile, mis ei ole hepariin.

- *Hemorraagia*

Nagu teiste antikoagulantide kasutamisel, võib veritsus tekkida mistahes kohas. Veritsuse ilmnemisel

tuleb uurida selle põhjust ja rakendada asjakohast ravi.

Nagu iga teist antikoagulanti, tuleb naatriumenoksapariini kasutada ettevaatusega võimaliku suurema veritsusriskiga seisundite korral, nagu:

- kahjustunud hemostaas,
- anamneesis maohaavand,
- äsjane isheemiline insult,
- raske arteriaalne hüpertensioon,
- äsjane diabeetiline retinopaatia,
- neuro- või oftalmoloogiline kirurgiline ravi,
- kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõik 4.5).

- *Laboriuuringud*

Venoosse trombemboolia profülaktilistes annustes ei mõjuta naatriumenoksapariin märkimisväärselt veritsusaega ja verehübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.

Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) ja võib ilmned aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini aktiivsuse jälgimiseks.

- *Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon*

Spinaal/epiduraalanesteasiat või lumbaalpunktsiooni ei tohi teostada 24 tunni jooksul pärast naatriumenoksapariini raviannuste manustamisest (vt lõik 4.3).

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsiooni ja naatriumenoksapariini samaaegsel kasutamisel on teatatud neuraktsiaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvuse. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Taoliste juhtude risk on kõrgem operatsioonijärgselt epiduraalkateetrite kasutamisel koos kaasuva ravina hemostaasi mõjutavate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisel, traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral või patsientidel, kel on anamneesis lülisamba kirurgia või lülisamba deformatsioon.

Naatriumenoksapariini ja epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia kooskasutamisega seotud võimaliku veritsusriski vähendamiseks tuleb arvestada naatriumenoksapariini farmakokineetilist profiili (vt lõik 5.2). Kõige parem on epiduraalkateeter asetada või eemaldada või lumbaalpunktsioon teha siis, kui naatriumenoksapariini hüübimisvastane toime on madal; siiski ei ole teada iga patsiendi piisavalt madala hüübimisvastase toimeni jõudmise täpne ajastus. Täiendav kaalutlemine on vajalik patsientidel, kel kreatiniini kliirens on 15...30 ml/minutis, sest neil võib naatriumenoksapariini eliminatsioon olla aeglustunud (vt lõik 4.2).

Juhul, kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesiaga või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav sage jälgimine, et tuvastada neuroloogiliste kahjustuste iga nähtu ja sümptomit, nagu selja keskjoone valu, sensoorsed ja motoorsed häired (alajäsemete tuimus või nõrkus), soole ja/või põie düsfunktsioon. Patsiente tuleb õpetada koheselt teavitama mistahes ülaloleva nähu või sümptomi kogemisest. Spinaalse hematoomi nähtude või sümptomite kahtlusel tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressiooni kaalumise isegi juhul kui selline ravi ei pruugi ennetada või tagasi pöörata neuroloogilist tüsistust.

- *Nahanekroos ja naha vaskuliit*

Madalmolekulaarsete hepariinidega on teatatud nahanekroosist ja naha vaskuliidist ning ravi tuleb sel juhul koheselt lõpetada.

- *Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid*

Ebastabiilse stenokrdia, ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) ja ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) ravi käigus vaskulaarsete invasiivsete tegevuste järgse veritsusriski vähendamiseks tuleb täpselt kinni pidada naatriumenoksapariini annustamisintervallist. Pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni on tähtis saavutada punkteerimise kohas hemostaas. Kanüüli võib kohe eemaldada, kui kasutatakse sulgemisseadet. Juhul kui kasutatakse manuaalset

kompressioonmeetodit, tuleb kanüül eemaldada 6 tundi pärast naatriumenoksapariini viimast intravenoosset või subkutaanset süstist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustumise nähtude osas.

- *Äge infektsioosne endokardiit*

Ägeda infektsioosse endokardiidiga patsientidel ei ole hepariini kasutamine tavaliselt soovitatav ajuhemorraagia ohu tõttu. Kui sellist kasutamist peetakse hädavajalikuks, tuleb otsus teha pärat hoolikat individuaalset kasu ja riski hindamist.

- *Südameklapi mehaaniline protees*

Naatriumenoksapariini kasutamist tromboosi profülaktikaks südameklapi mehaanilise proteesiga patsientidel ei ole küllaldaselt uuritud. Südameklapi proteesi tromboosi üksikjuhtumitest on teatatud südameklapi mehaanilise proteesiga patsientidel, kes kasutasid naatriumenoksapariini tromboosi profülaktikaks. Nende juhtumite hindamist kitsendavad segavad tegurid, k.a. põhihaigus ja ebapiisavad kliinilised andmed. Mõned neist juhtudest olid rasedatel, kellel tromboos põhjustas ema ja loote surma.

- *Rasedad südameklapi mehaanilise proteesiga*

Naatriumenoksapariini kasutamist tromboosi profülaktikaks südameklapi mehaanilise proteesiga rasedatel ei ole küllaldaselt uuritud. Südameklapi mehaanilise proteesiga rasedate kliinilises uuringus, kus trombemboolia riski vähendamiseks manustati natriumenoksapariini (100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas) tekkis kahel naisel kaheksast südameklapi blokaadini viinud verehüüve, mis põhjustas ema ja loote surma. Südameklapi mehaanilise proteesiga rasedate kohta on mõned turuletulekujärgsed isoleeritud teated naatriumenoksapariini manustamise ajal tekkinud klapi tromboosist. Südameklapi mehaanilise proteesiga rasedatel võib olla kõrgem trombemboolia risk.

- *Eakad*

Eakatel ei ole profülaktiliste annuste kasutamisel täheldatud suuremat soodumust veritsusele. Raviannuste kasutamisel võib eakatel patsientidel (eriti 80-aastastel ja vanematel) olla kõrgem veritsustüsistuste risk. Soovitatav on tähelepanelik kliiniline jälgimine ja üle 75-aastastel võib ST-elevatsiooniga müokardi infarkti ravis kaaluda annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

- *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel on naatriumenoksapariini suurem süsteemne saadavus, mis suurendab veritsusriski. Neil patsientidel on soovitatav tähelepanelik kliiniline jälgimine ja kaaluda tuleb anti-Xa aktiivsuse mõõtmist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Andmete ebapiisavuse tõttu neil patsientidel ei ole naatriumenoksapariini soovitatav kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (kreatiniini kliirens <15 ml/min), v.a trombide tekke ennetamine kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.

Raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) patsientidel on naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse märkimisväärse suurenemise tõttu soovitatav profülaktiliste ja raviannuste kohandamine (vt lõik 4.2).

Mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) neerutalituse kahjustuse korral ei ole vajalik annust kohandada.

- *Maksakahjustus*

Suurenenud veritsusriski tõttu tuleb naatriumenoksapariini maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult. Anti-Xa taseme jälgimisel põhinevad annuse kohandamised maksatsirroosiga patsientidel on ebausaldusväärsed ja ei ole soovitatavad (vt lõik 5.2).

- *Madal kehakaal*

Naatriumenoksapariini profülaktilise (kehakaalule kohandamata) annuse puhul on madala kehakaaluga naistel (<45 kg) ja meestel (<57 kg) täheldatud suuremat süsteemset saadavust, mis võib põhjustada suuremat veritsusriski. Seetõttu on neil patsientidel soovitatav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

- *Rasvunud patsiendid*

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m²) prõfulaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohandamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida trombemboolia nähtude ja sümptomite osas.

- *Hüperkaleemia*

Hepariin võib pärssida aldosterooni sekretsiooni neerupealistes, mis võib põhjustada hüperkaleemiat (vt lõik 4.8), eriti diabeediga, kroonilise neerupuudulikkusega, eelneva metaboolse atsidoosiga, teadaolevalt kaaliumi taset tõstvaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskiga patsientidel.

- *Jälgitavus*

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Madalmolekulaarsete hepariinide kasutamise jälgitavuse parandamiseks on soovitatav, et tervishoiutõõtaja dokumenteerib patsiendile manustatud ravimi nimetuse ja partii numbriga haiguslukku.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, st on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaasuv ravi ei ole soovitatav

- *ravimid, mis mõjutavad hemostaasi (vt lõik 4.4)*

Enne ravi alustamist naatriumenoksapariiniga on soovitatav hemostaasi mõjutavate ainete kasutamine lõpetada, kui need pole rangelt näidustatud. Kui kombinatsioon on näidustatud, tuleb naatriumenoksapariini kasutada asjakohase tähelepaneliku kliinilise ja laboratoorse jälgimise all. Need ained hõlmavad selliseid ravimeid, nagu:

- süsteemsed salitsülaadid, põletikuvastases annuses atsetüülsalitsüülhappe ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), k.a ketorolak;
- teised trombolüütikumid (nt alteplaas, reteplaas, streptokinaas, tenekteplaas, urokinaas) ja antikogulandid (vt lõik 4.2).

Kaasuv ravi ettevaatusega

Koos naatriumenoksapariiniga võib ettevaatusega manustada järgnevaid ravimeid.

- *teised hemostaasi mõjutavad ravimid, nt*

- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, k.a atsetüülsalitsüülhappe antiagregantses annuses (kardioproteksioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproeteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
- dekstraan 40;
- süsteemsed glükokortikoidid.

- *kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasvalt manustada hoolikalt kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad tõendid selle kohta, et enoksapariin läbib inimesel raseduse teisel ja kolmandal trimestril platsentaarbarjääri. Esimese trimestri kohta andmed puuduvad.

Loomkatsed ei ole näidanud fetotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmed on näidanud, et enoksapariin läbib platsentat minimaalselt.

Naatriumenoksapariini tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui arst on tuvastanud selge vajaduse.

Naatriumenoksapariini kasutavaid rasedaid tuleb tähelepanelikult jälgida veritsuse või ülemäärase

antikogulatsiooni tunnuste osas ja neid tuleb hoiatada verejooksu ohust. Üldiselt näitavad andmed, et rasedatel ei ole tõendeid verejooksu, trombotsütopeenias või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesi, on soovitatav ravi naatriumenoksapariiniga enne katkestada (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas naatriumenoksapariin eritub muutumatult inimese rinnapiima. Imetavatel rottidel on enoksapariini või tema metaboliitide sisaldus piimas väga madal. Naatriumenoksapariini suukaudne imendumine on ebatõenäoline. Crusia't võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Kliinilisi andmeid naatriumenoksapariini mõjust fertiilsusele ei ole. Loomkatsed ei ole näidanud mingit mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Naatriumenoksapariin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombembooliliste tüsistuste riskiga patsienti venoosse trombemboolia profülaktikaks pärast ortopeedilist või kõhuoperatsiooni; 1169 ägeda mittekirurgilise haiguse tõttu tõsise liikumispiiranguga patsienti süvaveeni tromboosi profülaktikaks; 559 patsienti süvaveenitromboosi (kopsuarteri trombembooliaga või ilma) raviks; 1578 patsienti ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti raviks ja 10 176 patsienti ägeda STEMI raviks.

Naatriumenoksapariini annustamisskeem nende uuringute ajal erineb tulenevalt näidustustest. Kirurgia järgse või mittekirurgilise ägeda liikumist piirava haigusega patsientide süvaveeni tromboosi profülaktiline annus oli 4000 RÜ s.c. üks kord ööpäevas. Süvaveeni tromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma manustati patsientidele naatriumenoksapariini kas 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel või 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. annusena üks kord ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti ravi uuringutes olid annused 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel ja ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi kliinilises uuringus oli naatriumenoksapariini annustamisskeem 3000 RÜ (30 mg) i.v. boolusena ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid verejooksud, trombotsütopeenias ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse kahanemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

- sage: verejooks, hemorraagiline aneemia*, trombotsütopeenias, trombotsütoos,
- harv: eosinofiilia*,
- harv: immunoallergilise trombotsütopeenias juhud koos tromboosiga; mõni neist tromboosidest

tüsistus organi infarkti või jäseme isheemiaga (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi häired:

- sage: allergiline reaktsioon,
- harv: anafülaktiline/anafülaktoidne reatsioon, k.a šokk*.

Närvisüsteemi häired:

- sage: peavalu*.

Vaskulaarsed häired:

- harv: spinaalne hematoom* (või neuraksiaalne hematoom). Need reaktsioonid on põhjustanud erineva raskusastmega neuroloogilisi kahjustusi, k.a pikaajaline või püsiv halvatus (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired:

- väga sage: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (peamiselt transaminaasid > 3 korra suuremad normi ülempiirist),
- aeg-ajalt: hepatotsellulaarne maksakahjustus *,
- harv: kolestaatiline maksakahjustus*.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

- sage: urtikaaria, sügelus, erüteem,
- aeg-ajalt: villiline dermatiit,
- harv: alopeetsia*,
- harv: tavaliselt süstekohal ilmnev naha vaskuliit*, nahanekroos* (neile nähtustele eelneb tavaliselt purpura või infiltreeritud ja valulikud erütematoossed naastud). Sõlmed süstekohas* (põletikulised sõlmed, mis ei ole tsüstilise ümbrisega enoksapariin). Need lahenevad mõne päevaga ja ei tohi põhjustada ravi katkestamist.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

- harv: pikaajalisele (üle 3 kuu kestvale) ravile järgnev osteoporoos*.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

- sage: süstekoha hematoom, süstekoha valu, teised süstekoha reaktsioonid (nt süstekoha turse, verejooks, ülitundlikkus, põletik, mass, valu või reaktsioon),
- aeg-ajalt: paikne ärritus, nahanekroos süstekohas.

Uuringud:

- harv : hüperkaleemia* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Verejooksud

Nende hulka on arvatud suured verejooksud, millest on teatatud peamiselt 4,2 % patsientidest (kirurgilised patsiendid). Mõned juhud on lõppenud surmaga. Kirurgilistel patsientidel hinnati hemorraagilised tüsistused suureks: (1) kui verejooks põhjustas olulise kliinilise juhu, või (2) kui kaasnes hemoglobiini väärtuse vähenemine ≥ 2 g/dl või osutus vajalikuks verekomponentide 2 või enama ühiku ülekannet. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmned järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

| <u>Organsüsteemi klass</u> | <u>Kirurgiliste patsientide profülaktika</u> | <u>Mittekirurgiliste patsientide profülaktika</u> | <u>Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma</u> | <u>Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi</u> | <u>Ägeda ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti patsientide ravi</u> |
|-------------------------------------|--|---|--|---|---|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i> | <i>Väga sage:</i> verejooks^a <i>Harv:</i> retroperitoneaalne verejooks | <i>Sage:</i> verejooks^a | <i>Väga sage:</i> verejooks^a <i>Aeg-ajalt:</i> intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks | <i>Sage:</i> verejooks^a <i>Harv:</i> retroperitoneaalne verejooks | <i>Sage:</i> Verejooks^a <i>Aeg-ajalt:</i> intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks |

^a: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverjooks ja seedetrakti verejooks.

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos

| <u>Organsüsteemi klass</u> | <u>Kirurgiliste patsientide profülaktika</u> | <u>Mittekirurgiliste patsientide profülaktika</u> | <u>Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma</u> | <u>Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi</u> | <u>Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi</u> |
|-------------------------------------|---|---|---|--|---|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i> | <i>Väga sage:</i> trombotsütoos^β <i>Sage:</i> trombotsütopeenia | <i>Aeg-ajalt:</i> trombotsütopeenia | <i>Väga sage:</i> trombotsütoos^β <i>Sage:</i> trombotsütopeenia | <i>Aeg-ajalt:</i> trombotsütopeenia | <i>Sage:</i> trombotsütoos^β trombotsütopeenia <i>Väga harv:</i> immuunallergiline trombotsütopeenia |

^β: trombotsüütide arv on suurenenud > 400 g/l

Lapsed

Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

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

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenooset, ekstrakorparaalset või subkutaanset manustamist võib viia hemorraagiliste tüsistusteni. Isegi suurte suukaudsete annuste manustamisel on vähetõenäoline, et naatriumenoksapariin imendub.

Ravi

Hüübimisvastast toimet saab suures osas neutraliseerida protamiini aeglase intravenoosse süstimisega. Protamiini annus sõltub süstitud naatriumenoksapariini annusest; 1 mg protamiini neutraliseerib 100 RÜ (1 mg) naatriumenoksapariini hüübimisvastase toime, kui naatriumenoksapariini manustati eelneva 8 tunni jooksul. Kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödunud enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 100 RÜ (1mg) naatriumenoksapariini kohta arvestada

0,5 mg protamiini. Kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödas enam kui 12 tundi, pole protamiini vaja manustada. Siiski ei ole võimalik isegi protamiini suurte annustega naatriumenoksapariini anti-Xa aktiivsust täielikult neutraliseerida (maksimaalselt ligikaudu 60%; vt protamiini soolade väljakirjutamise infot).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, hepariini rühm; ATC-kood: B01AB05.

Crusia on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on kättesaadav Ravimiameti kodulehel.

Farmakodünaamika

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootilised ja hüübimisvastased toimed. Toimeaine on naatriumisoolana.

In vitro puhastatud süsteemis on naatriumenoksapariinil kõrge anti-Xa aktiivsus (ligikaudu 100 RÜ/mg) ja madal anti-IIa ehk antitrombiini aktiivsus (ligikaudu 28 RÜ/mg), suhtega 3,6. Seda hüübimisvastast aktiivsust vahendab antitrombiin III (ATIII), mille tulemuseks on antitrombootiline toime inimesel.

Lisaks anti-Xa/IIa aktiivsusele on kindlaks tehtud enoksapariini täiendavad antitrombootilised ja põletikuvastased omadused tervetel isikutel, patsientidel ning mittekliinilistes mudelites. Need toimed on muuhulgas ATIII-sõltuv teiste hüübimisfaktorite, nt faktor VIIa, pärssimine, endogeense koefaktori juhtete inhiibitori (*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.

Profülaktilise kasutamise korral ei mõjuta naatriumenoksapariin oluliselt aPTT-d; raviotstarbelisel kasutamisel võib aPTT pikeneda kontrollväärtusega võrreldes 1,5...2,2 korda maksimaalse toime ajal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Venoosne trombemboolia profülaktika kirurgiliste protseduuride ajal

- Venoosse trombemboolia pikendatud profülaktika pärast ortopeedilist kirurgiat Puusaliigese proteesimise järgse pikendatud profülaktika topeltpimemeetodil uuringus juhuslikustati 179 patsienti, kellel ei olnud venoosset trombembooliat eelnevalt ravitud ning said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) s.c., hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas (n=90) või platseebot (n=89) 3 nädalat. Süvaveenitromboosi tekkesagedus oli naatriumenoksapariini rühmas olulisel madalam kui platseeborühmas; kopsuarteri trombembooliast ei teatatud. Ühtegi suurt verejooksu ei tekkinud. Efektiivsuse andmed on esitatud järgnevas tabelis.

| | Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%) | Platseebo 1 kord ööpäevas s.c. n (%) |
|---|---|--|
| Kõik pikendatud profülaktilist ravi saanud patsiendid | 90 (100) | 89 (100) |
| Venoosne trombemboolia kokku | 6 (6,6) | 18 (20,2) |
| • Süvaveenitromboos kokku (%) | 6 (6,6)* | 18 (20,2) |
| • Proksimaalne süvaveenitromboos (%) | 5 (5,6)# | 7 (8,8) |
| * p-väärtus, võrreldes platseeboga =0,008 # p-väärtus platseeboga võrreldes =0,537 | | |

Teises topeltpimemeetodil uuringus juhuslikustati 262 patsienti, kellel ei olnud venoosset

trombembooliat ning kellele paigaldati puusaliigese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) s.c., hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas (n=131) või platseebot (n=131) 3 nädalat. Sarnaselt eelmise uuringuga oli venoosse trombemboolia tekkesagedus pikendatud profülaktika perioodil naatriumenoksapariiniga ravitutel oluliselt madalam kui platseebot saanutel nii venoosse trombemboolia osas kokku (naatriumenoksapariiniga 21 (16%) versus platseeboga 45 (34,4%); p=0,001) ning proksimaalse süvaveenitromboosi osas (naatriumenoksapariiniga 8 (6,1%) versus platseeboga 28 (21,4%); p≤0,001). Suuremate veritsuste erinevust naatriumenoksapariini ja platseeborühmade vahel ei täheldatud.

- Süvaveenitromboosi pikendatud profülaktika pärast onkoloogilist kirurgiat Mitmekeskuseline uuring võrdles topeltipimeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi naatriumenoksapariiniga või platseebot järgnevad 21 päeva. Patsientidele tehti bilateraalne venograafia vahemikus 25. kuni 31. päev või varem, kui tekkisid venoosse trombemboolia sümptomid. Patsiente jälgiti kolm kuud. Neljanädalane profülaktika naatriumenoksapariiniga pärast kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulise kasvaja kirurgilist ravi vähendas olulisel määral venograafiliselt diagnoositud tromboosi tekkesagedust, võrreldes ühenädalase naatriumenoksapariini profülaktikaga. Venoosse trombemboolia määrad topeltipimeda faasi lõpus olid 12,0% (n=20) platseeborühmas ja 4,8% (n=8) naatriumenoksapariini rühmas; p=0,02. Erinevus püsis pärast 3 kuud (13,8% vs 5,5% (n=23 vs 9); p=0,01. Veritsuste ja teiste tüsistuste määrad topeltipime- ja järelkontrolliperioodil ei erinevad.

Venoosse trombemboolia profülaktika mittekirurgilistel patsientidel, kelle liikuvus on eeldatavasti piiratud ägeda haiguse tõttu

Topeltipimeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) s.c üks kord ööpäevas platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittekirurgilistel patsientidel, kelle liikuvus oli ägeda haiguse tõttu tõsiselt piiratud.

Uuring hõlmas patsiente, kellel oli südamepuudulikkus (NYHA klass III või IV), äge hingamispuudulikkus või tüsistunud krooniline hingamispuudulikkus, äge infektsioon või reumaatiline haigus koos vähemalt ühe kaasuva venoosse trombemboolia ohuteguriga (vanus ≥75 aastat, pahaloomuline kasvaja, eelnev venoosne trombemboolia, rasvumine, veenilaiendid, hormoonravi, krooniline südame- või hingamispuudulikkus).

Kokku kaasati uuringusse 1102 patsienti, kellest sai ravi 1073 patsienti. Ravi kestis 6 kuni 14 päeva (mediaanne kestus 7 päeva). Manustatuna annuses 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas, vähendas naatriumenoksapariin oluliselt venoosse trombemboolia tekkesagedust platseeboga võrreldes.

Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

| | Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%) | Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%) | Platseebo n (%) |
|--|--|--|--------------------|
| Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid | 287 (100) | 291 (100) | 288 (100) |
| Venoosne trombemboolia kokku (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5)* | 43 (14,9) |
| • Süvaveenitromboos kokku (%) | 43 (15,0) | 16 (5,5) | 40 (13,9) |
| • Proksimaalne süvaveenitromboos (%) | 13 (4,5) | 5 (1,7) | 14 (4,9) |
| Venoosse trombemboolia juhud hõlmavad süvaveeni tromboosi, kopsuarteri trombembooliat ja surmajuhte, mille põhjus oli arvatavalt trombemboolia | | | |
| * p-väärtus platseeboga võrreldes =0,0002 | | | |

Ligikaudu 3 kuud pärast uuringusse kaasamist oli venoosse trombemboolia tekkesagedus naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas endiselt oluliselt madalam kui platseeborühmas. Platseeborühmas oli veritsuste üldmäär 8,6% ja suurte veritsuste määr 1,1%, naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%.

Süvaveenitromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta

Mitmekeskuselises paralleelrühmadega uuringus juhuslikustati 900 patsienti, kellel oli alajäseme äge süvaveenitromboos koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma, haiglaravile naatriumenoksapariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas, 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel või hepariini boolusena 5000 RÜ i.v., millele järgnes püsiinfusioon, mis hoidis aPTT vahemikus 55 kuni 85 sekundit. Kokku juhuslikustati uuringus 900 patsienti, kes kõik said ravi. Kõikidele patsientidele manustati ka naatriumvarfariini (annust kohandati vastavalt protrombiini ajale, et saavutada rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) väärtus 2,0 kuni 3,0; manustamist alustati ajavahemikus kuni 72 tundi pärast ravi alustamist naatriumenoksapariini või hepariiniga ning kestusega 90 päeva. Naatriumenoksapariini või hepariini manustati vähemalt 5 päeva ja kuni INR sihtväärtuse saavutamiseni naatriumvarfariiniga. Mõlemad naatriumenoksapariini raviskeemid vähendasid korduva venoosse trombemboolia ja korduva kopsuarteri trombemboolia riski tavapärase hepariinravi samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

| | Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas n (%) | Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) s.c. kaks korda ööpäevas n (%) | Ravi hepariiniga i.v. vastavalt aPTT väärtusele n (%) |
|---|--|--|--|
| Kõik ravitud patsiendid süvaveenitromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma | 298 (100) | 312 (100) | 290 (100) |
| Venoosne trombemboolia kokku (%) | 13 (4,4)* | 9 (2,9)* | 12 (4,1) |
| • Süvaveenitromboos kokku (%) | 11 (3,7) | 7 (2,2) | 8 (2,8) |
| • Proksimaalne süvaveenitromboos (%) | 9 (3,0) | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| • Kopsuarteri trombemboolia (%) | 2 (0,7) | 2 (0,6) | 4 (1,4) |
| Venoosse trombemboolia juhud hõlmavad süvaveeni tromboosi ja/või kopsuarteri trombembooliat | | | |
| *Venoosse trombemboolia erinevuste 95% usaldusvahemikud olid järgmised: | | | |
| - | naatriumenoksapariin üks kord ööpäevas vs hepariin (-3,0 kuni 3,5) | | |
| - | naatriumenoksapariin iga 12 tunni järel vs hepariin (-4,2 kuni 1,7) | | |

Suurte veritsuste määr oli naatriumenoksapariini rühmas 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas 1,7%, naatriumenoksapariini rühmas 100 RÜ/kg (10 mg/kg) kaks korda ööpäevas 1,3% ja hepariini rühmas 2,1%.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti ravi

Suur mitmekeskuseline uuring kaasas 3171 patsienti ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkti ägedas faasis, kes juhuslikustati saama ravi naatriumenoksapariiniga 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga i.v. aPTT alusel kohandatud annuses, koos atsetüülsalitsüülhappega (100 kuni 325 mg üks kord ööpäevas). Patsiente pidi ravima haiglas minimaalselt 2 päeva ja maksimaalselt 8 päeva, kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, revaskularisatsiooniprotseduurini või haiglast väljakirjutamiseni. Patsiente pidi jälgima kuni 30 päeva. Võrreldes hepariiniga, vähendas naatriumenoksapariin oluliselt stenokardiast, müokardiinfarktist ja surmast koosneva kombineeritud tulemusnäitaja tekkesagedust, mis langes 14. päeval tasemelt 19,8% tasemele 16,6% (suhtelise riski vähenemine 16,2%). See kombineeritud tulemusnäitaja langus püsis pärast 30 päeva (tasemelt 23,3% tasemele 19,8%; suhtelise riski langus

15%).

Suuremate verejooksude osas oluline erinevus puudus, kuid s.c. süstekoha verejooks oli sagedasem.

ST-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekesuselises uuringus juhuslikustati 20479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas naatriumenoksapariiniga ühekordse i.v. boolusena 3000 RÜ (30 mg) pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c., misjärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga i.v. 48 tunni vältel aPTT alusel kohandatud annuses. Kõik patsiendid said lisaks ravi atsetüülsalitsüülhappega vähemalt 30 päeva. Naatriumenoksapariini annustamisstrateegiat kohandati raske neerukahjustusega patsientidel ja patsientidel vanuses üle 75 aasta. Naatriumenoksapariini s.c. süstimist jätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni kaheksa päeva (kumb enne saavutati).

4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemetodil manustatud antitrombootilise uuringuravimi toel. Seetõttu pidi naatriumenoksapariiniga 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 ballooni laienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades naatriumenoksapariini 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg) i.v. boolusena, kui viimasest s.c. manustamisest kuni ballooni laienduseni oli kulunud üle 8 tunni.

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

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

Naatriumenoksapariini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistest alarühmades, k.a. vanus, sugu, infarkti lokaliseerimine, varasemalt diagnoositud diabeet, varasem müokardiinfarkt, manustatud fibrinolüütilise ravimi tüüp ja uuringuravimi manustamiseni kulunud aeg. Ravi naatriumenoksapariiniga oli oluliselt kasulikum kui ravi fraktsioneerimata hepariiniga patsientidel, kellele teostati perkutaanne koronaarinterventsioon 30 päeva jooksul alates juhuslikustamisest (suhtelise riski vähenemine 23%) või medikamentooselt ravitud patsientidel (suhtelise riski vähenemine 15%, $p=0,27$ koostoime kohta).

Surmast, korduvast müokardiinfarktist või intrakraniaalsest hemorraagiast koosneva 30 päeva liitlulemusnäitaja (kliinilise netokasu mõõt) esinemissagedus oli oluliselt madalam ($p<0,0001$) naatriumenoksapariini rühmas (10,1%), võrreldes fraktsioneerimata hepariini rühmaga (12,2%), mis tähendab suhtelise riski vähenemist 17% naatriumenoksapariini kasuks.

Suurte veritsuste tekkesagedus 30. päeval oli oluliselt ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariini rühmas (1,4%). Gastronitestaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (0,5%) kui hepariini rühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapariiniga 0,8% versus hepariiniga 0,7%).

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

Maksakahjustus

Kirjanduse andmetel on naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) efektiivne ja ohutu portaalveeni tromboosi profülaktikas tsirroosiga patsientidel (Child-Pugh klass B...C). Peab märkima, et kirjandusandmed võivad olla piiratud. Maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest neil patsientidel on suurem soodumus veritseda (vt lõik 4.4) ning vormikohaseid annustamisuuringuid ei ole tsirroosiga patsientidel (Child-Pugh klassid A, B ja C) tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldine iseloomustus

Naatriumenoksapariini farmakokineetilisi parameetreid on hinnatud peamiselt anti-Xa ja anti-IIa aktiivsuse muutuste alusel vereplasmas pärast soovitatud annuste ühekordset ja korduvat s.c. manustamist ning pärast ühekordset i.v. manustamist.

Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil.

Imendumine

Naatriumenoksapariini absoluutne biosaadavus pärast s.c. manustamist on anti-Xa aktiivsuse põhjal peaaegu 100%.

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.

Keskmi maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...5 tundi pärast s.c. süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset s.c. manustamist vastavalt annustes 2000 RÜ, 4000 RÜ, 100 RÜ/kg ja 150 RÜ/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg ja 1,5 mg/kg).

Pärast 3000 RÜ (30 mg) manustamist i.v. boolusena, millele järgnes kohe 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel, oli esialgne maksimaalne anti-Xa aktiivsus 1,16 RÜ/ml (n=16) ja keskmine süsteemne saadavus 88% püsikontsentratsioonist. Püsikontsentratsioon saavutatakse teisel ravipäeval.

Pärast korduvat s.c. manustamist 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas ja 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, saavutatakse püsikontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse määr on ligikaudu 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust. Pärast korduvat s.c. manustamist 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas saavutatakse püsikontsentratsioon 3...4. päeval; keskmine süsteemne saadavus on siis ligikaudu 65% kõrgem kui pärast ühekordset manustamist ning keskmine maksimaalne ja madalaim anti-Xa aktiivsus on vastavalt 1,2 ja 0,52 RÜ/ml.

Süstitava lahuse maht ja annus kontsentratsioonivahemikus 100...200 mg/ml ei mõjutanud farmakokineetilisi näitajaid tervetel vabatahtlikel.

Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovituslikus annusevahemikus ilmselt lineaarne. Patsientidevaheline ja patsiendikohane varieeruvus on vähene. Pärast korduvat s.c. manustamist kuhjumist ei toimu.

Pärast s.c. manustamist on anti-IIa aktiivsus vereplasmas ligikaudu kümme korda madalam kui anti-Xa aktiivsus. Keskmi maksimaalset anti-IIa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...4 tundi pärast s.c. süsti ning see saavutab taseme 0,13 RÜ/ml pärast 100 RÜ/kg (1 mg/kg) korduvat manustamist kaks korda ööpäevas ja 0,19 RÜ/ml pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) korduvat manustamist kaks korda ööpäevas.

Jaotumine

Naatriumenoksapariini anti-Xa aktiivsuse jaotusruumala on ligikaudu 4,3 liitrit ja on lähedane veremahule.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga ravim, vereplasma keskmise anti-Xa kliirensiga 0,74 l/h pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) 6-tunnist i.v. infusiooni.

Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset s.c. manustamist kuni 7 tundi pärast korduvat manustamist.

Aktiivsete fragmentide reaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitte-aktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal ei erine normaalse neerutalitluse korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerutalitlus

nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Uuringus kaugelarenenud tsirroosiga patsientidega, kellele manustati naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas, langes anti-Xa aktiivsus sõltuvalt maksakahjustuse süvenemisest ja raskusastmest (hinnatuna Child-Pugh klassifikatsiooni põhjal). Langust seostati ennekõike ATIII taseme langusega tulenevalt ATIII sünteesi vähenemisest maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Püsikontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerutalitlusega patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab püsikontsentratsiooni AUC, kerge neerukahjustuse (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja mõõduka neerukahjustuse (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) korral marginaalselt suurenenud. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel suureneb püsikontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hemodialüüs

Pärast naatriumenoksapariini ühekordset manustamist 25 RÜ, 50 RÜ, või 100 RÜ/kg (0,25; 0,50 või 1,0 mg/kg) i.v. oli farmakokineetika ilmselt kontrollpopulatsiooniga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal

Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli püsikontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30...48 kg/m²) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on s.c. manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti, et pärast 4000 RÜ (40 mg) ühekordset manustamist s.c. oli anti-Xa süsteemne saadvus väikesekaalulistel naistel (<45 kg) 52% suurem ja väikesekaalulistel meestel (<57 kg) 27% suurem kui normaalse kehakaaluga kontrollisikutel (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Naatriumenoksapariini ja trombolüütikumide koosmanustamisel ei täheldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Subkutaanse toksilisuse loomkatsetes rottide ja koertega annuses 15 mg/kg/ööpäev 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäev 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvaltoimete kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Ames'i test ja hiire lümfomiraku jätkumutatsiooni katses ning klastogeenne toime *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosomaalse aberratsiooni katses ja *in vivo* roti luuüdi kromosomaalse aberratsiooni katses.

Naatriumenoksapariini manustamisel 30 mg/kg/ööpäev s.c. loomkatsetes tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Naatriumenoksapariinil s.c. annusest kuni 20 mg/kg/ööpäev puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele ja reproduktiivsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Subkutaanne süstimine

Mitte segada teiste ravimitega.

Intravennoosne (boolusena) süstimine (ainult ägeda STEMI näidustusel):

Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 0,9% füsioloogilise lahuse või 5% glükoosi lahusega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus I tüüpi klaasist süstlis, millele on kinnitatud nõel koos klorobutüülkummist korgi ja koos või ilma automaatse ohutusseadmeta.

Süstleid hoitakse plastalusel ja pappkarpis.

Crusia 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus süstlis

0,2 ml süstelahust mõõteskaalata 0,5 ml süstlis. Pakendid 2, 6, 10, 20 või 50 süstliga.

Crusia 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus süstlis

0,4 ml süstelahust mõõteskaalata 0,5 ml süstlis. Pakendid 2, 6, 10, 20, 30 või 50 süstliga.

Crusia 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus süstlis

0,6 ml süstelahust 1 ml gradueeritud süstlis. Pakendid 2, 6, 10, 12, 24, 30 või 50 süstliga.

Crusia 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis

0,8 ml süstelahust 1 ml gradueeritud süstlis. Pakendid 2, 6, 10, 12, 24, 30 või 50 süstliga.

Crusia 10000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis

1 ml süstelahust 1 ml gradueeritud süstlis. Pakendid 2, 6, 10, 12, 24, 30 või 50 süstliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel on kasutusvalmis (vt lõik 4.2).

Ohutusseadme süsteemiga süstla nõel tuleb kasutajast ja teistest kohalviibijatest eemale suunata.

Ohutusseadme süsteem aktiveerub vajutades tugevalt kolvivardale. Kaitsev kate liigub automaatselt nõelale ja on kuulda klõpsu, mis kinnitab seadme aktiveerumist.

Crusia süstlid on ühekordseks kasutamiseks – kasutamata lahus tuleb ära visata.

Kontrollige kõlblikkusaega pakendil või süstlil. Kui kõlblikkusaeg on ületatud, ei tohi ravimit kasutada.

Veenduge, et süstel ei ole kahjustatud ning lahus on selge ja ei sisalda tahkeid osakesi. Kui süstel on kahjustatud või lahus ei ole selge, kasutage teist süstlit.

Pärast kasutamist tuleb süstel koheselt ära visata lähimasse teravatele esemetele (nõelte) mõeldud prügikasti. Prügikasti kaas tuleb tihedalt sulgeda ja prügikast hoida lastele kättesaamatus kohas.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35
28037 – Madrid
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBRID

2000 RÜ: 944017
4000 RÜ: 944117
6000 RÜ: 944217
8000 RÜ: 944317
10 000 RÜ: 944417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2017.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2019

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Ravimiameti kodulehel: <http://www.ravimiamet.ee>.