

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CLEXANE, 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus süstlis  
CLEXANE, 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus süstlis  
CLEXANE, 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus süstlis  
CLEXANE, 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis  
CLEXANE, 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml*

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

*4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml*

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

*6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml*

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

*8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml*

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

*10 000 RÜ (100 mg)/1,0 ml*

Üks süstel sisaldab naatriumenoksapariini 10 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 100 mg) 1,0 ml süstevees.

INN. *Enoxaparinum natricum*

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 süstlites.

Selge värvitu või kollakas lahus, pH-väärtusega 5,5...7,5.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

CLEXANE on näidustatud täiskasvanutele

- venoosse trombemboolia profülaktikaks mõõduka ja kõrge riskiga kirurgilist ravi saavatel patsientidel, eriti ortopeedilises või üldkirurgias, k.a onkoloogilises kirurgias;
- venoosse trombemboolia profülaktikaks ägeda haigusega (nagu äge südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel;
- süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, välja arvatud tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia;
- trombidete tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;

- äge koronaarsündroom:
  - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti raviks, kombinatsioonis suukaudse atsetüülsalitsüülhappega;
  - ST-elevatsiooniga ägeda müokardiinfarkti raviks, 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 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 antikoagulantide üleminek ühelt teisele“).

### *Trombide tekke ennetamine hemodialüüsi ajal*

Soovitatav 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 müokardiinfarkti (NSTEMI, Non ST-segment elevation myocardial infarction) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction) ravi*

- Soovitatav 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 suukaudselt (atsetüülsalitsüülhapat 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt suukaudne atsetüülsalitsüülhape (75...325 mg üks kord ööpäevas). Soovitatav ravikestus on 8 päeva või kuni haiglast väljakirjutamiseni (ükskõik kumb saabub esimesena). Kui manustatakse koos trombolüütikumiga (fibriin-spetsiifiline või mitte-fibriin-spetsiifiline), tuleb naatriumenoksapariini manustada 15 minutit enne ja 30 minutit pärast fibrinolüütilise ravi algust.
  - $\geq 75$ -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 balloonlaiendamist. Kui viimane subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne balloonlaiendamist, 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 „Neerukahjustus“ ja lõik 4.4).

$\geq 75$ -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) ainult 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 „Neerukahjustus“ 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 trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.

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

<u>Näidustus</u>	<u>Annustamisskeem</u>
Venoosse trombemboolia profülaktika	2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas.
Süvaveeni 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 kohaldamist ei rakendata hemodialüüsi näidustusel.

- Kerge ja mõõdukas neerukahjustus  
Ehkki annuse kohaldamist 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

CLEXANE'i 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 müokardiinfarkti (NSTEMI) raviks.

- Ägeda ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (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 anterolateraalsesse või posterolateraalsesse kõhupiirkonda.

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

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus.

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.

Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.

Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Teda ei tohi teiste ravimitega segada või koos manustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee 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 balloonlaiendamist

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 balloonlaiendamist.

Väikse süstitava koguse täpsuse tagamiseks on soovitatav ravim lahjendada kuni 300 RÜ/ml (3 mg/ml). 300 RÜ/ml (3 mg/ml) lahuse saamiseks on soovitatav kasutada naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstlit ja 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 lahus on soovitatav valmistada vahetult enne kasutamist.

Intravenoosselt süstitav kogus pärast kontsentratsioonini 300 RÜ (3 mg)/ml lahjendatud lahuse valmimist.

Kehakaal	Vajalik annus		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 300 RÜ (3 mg)/ml
	30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		
kg	RÜ	mg	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

Kehakaal	Vajalik annus		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 300 RÜ (3 mg)/ml
	30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		
kg	RÜ	mg	ml
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 dialüüsiringe 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 lumbaalpunktsiooni korral manustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia/analgeesia või lumbaalpunktsiooni 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 tunnini 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 ka 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 tunnini 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 mis tahes abiainetes suhtes;
- hepariinist tingitud immuunvahendatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva jooksul või antikehad vereringes (vt ka lõik 4.4);
- kliiniliselt oluline aktiivne veritsus ja kõrge veritsusriskiga seisundid, k.a. hiljutine hemorraagiline insult, seedetrakti haavand, kõrge veritsusriskiga maliigne kasvaja, hiljutine aju-, seljaaju- või silmakirurgia, teadaolev või kahtlustatav söögitoru vaariks, arteriovenoosne malformatsioon, vaskulaarne aneurüsm või suur intraspinaalne või intratserebraalne vaskulaarne häälve;
- 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 kasutamisharjumuste 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 kasu-riski hindamist ja hepariini mittesisaldavate ravialternatiivide kaalumist (nt 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 arteriaalse 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 ilmned 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 mis tahes kohas. Veritsuse ilmnemisel tuleb uurida selle põhjust ja rakendada asjakohast ravi.

Nagu iga teist antikoagulant, 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 verehüübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.

Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) ja võib ilmnedagi aktiveeritud hüübimisaeg (ACT, *activated clotting time*). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini aktiivsuse jälgimiseks.

- *Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunksioon*

Spinaal/epiduraalanesteesiat või lumbaalpunksiooni ei tohi teostada 24 tunni jooksul pärast naatriumenoksapariini raviannuste manustamisest (vt ka lõik 4.3).

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunksiooni ja naatriumenoksapariini samaaegsel kasutamisel on teatatud neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatusena. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Taoliste juhtude risk on kõrgem operatsioonijärgselt epiduraalkateetrite kasutamisel, kooskasutamisel ravimitega, mis mõjutavad hemostaasi, näiteks mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunksiooni korral või patsientidel, kellel on anamneesis lülisamba kirurgia või lülisamba deformatsioon.

Naatriumenoksapariini ja epiduraal- või spinaalanesteesia/analgeesia või lumbaalpunksiooni kooskasutamisega seotud võimaliku veritsusriski vähendamiseks tuleb arvestada naatriumenoksapariini farmakokineetilist profiili (vt lõik 5.2). Kõige parem on epiduraalkateeter asetada või eemaldada või lumbaalpunksioon 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, kelle kreatiniini kliirens on 15...30 ml/minutis, sest neil on naatriumenoksapariini eliminatsioon palju aeglasem (vt lõik 4.2).

Juhul, kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia/analgeesia või lumbaalpunksiooni 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 mis tahes 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/naha vaskuliit*

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

- *Perkutaansed koronaarsed revaskulariseerimise protseduurid*

Ebastabiilse stenokardia, NSTEMI ja ägeda 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 süstimist. 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 pärast 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 naatriumenoksapariini (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 müokardiinfarkti ravis kaaluda annuse langetamist (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).

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

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

Mõõduka (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ja kerge (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) neerukahjustuse korral ei ole vajalik annust kohaldada.

- *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 kohaldamata) 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/m<sup>2</sup>) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida 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 kaaliumitaset tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

- *Jälgitavus*

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Madalmolekulaarsete hepariinide kasutamise jälgitavuse parandamiseks on soovitatav, et tervishoiutöötaja dokumenteerib patsiendile manustatud ravimi nimetuse ja partii numbril haiguslukkku.

- *Naatrium*

Patsientidel, kes saavad suuremaid annuseid kui 210 mg ööpäevas, sisaldab ravim rohkem kui 24 mg naatriumi ühes annuses. See on võrdne 1,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### 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 antikoagulandid (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 glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustatuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu,
- dekstraan 40,
- süsteemsed glükokortikoidid.

- *Kaaliumi taset suurendavad ravimid*

Vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasvalt manustada hoolikal 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.

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

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

#### Imetamine

Ei ole teada, kas enoksapariin eritub muutumatult inimese rinnapiima. Imetavatel rottidel on enoksapariini või tema metaboliitide sisaldus piimas väga madal. Naatriumenoksapariini suukaudne imendumine on ebatõenäoline. CLEXANE'i 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 rohkem kui 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombemboolsete tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi profülaktikaks pärast ortopeedilist või kõhuoperatsiooni; 1169 ägeda mittekirurgilise haiguse tõttu tõsise liikumispiiranguga patsienti süvaveeni tromboosi profülaktikaks; 559 patsienti süvaveeni tromboosi (kopsuarteri trombembooliaga või ilma) raviks; 1578 patsienti ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti raviks ja 10 176 patsienti ägeda STEMI raviks.

Naatriumenoksapariini annustamisskeem nende kliiniliste 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 müokardiinfarkti ravi kliinilistes uuringutes olid annused 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel ja ägeda 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, trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

#### Kõrvaltoimete loetelu

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  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  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\*, trombotsütopeenia, trombotsütoos
- Harv: eosinofiilia\*, immunoallergilise trombotsütopeenia juhud koos tromboosiga; mõni neist tromboosidest tüsistus organi infarkti või jäseme isheemiaga (vt lõik 4.4).

#### *Immuunsüsteemi häired*

- Sage: allergiline reaktsioon.
- Harv: anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, 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\*, naha vaskuliit\*, nahanekroos\*, tavaliselt ilmnev süstekohal (neile nähtustele eelneb tavaliselt purpura või infiltreeritud ja valulikum 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 (nagu 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 kuni 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  $\geq 2$  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 ilmuda teiste riskifaktorite esinemisel, näiteks: 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, kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma</u>	<u>Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti patsientide ravi</u>	<u>Ägeda STEMI patsientide ravi</u>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Väga sage: verejooks<sup>a</sup></i>  <i>Harv: retroperitoneaalne verejooks</i>	<i>Sage: verejooks<sup>a</sup></i>	<i>Väga sage: verejooks<sup>a</sup></i>  <i>Aeg-ajalt: intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks</i>	<i>Sage: verejooks<sup>a</sup></i>  <i>Harv: retroperitoneaalne verejooks</i>	<i>Sage: verejooks<sup>a</sup></i>  <i>Aeg-ajalt: intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks</i>

<sup>a</sup>: 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, kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma</u>	<u>Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti patsientide ravi</u>	<u>Ägeda STEMI patsientide ravi</u>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Väga sage: trombotsütoos<sup>β</sup></i>  <i>Sage: trombotsütopeenia</i>	<i>Aeg-ajalt: trombotsütopeenia</i>	<i>Väga sage: trombotsütoos<sup>β</sup></i>  <i>Sage: trombotsütopeenia</i>	<i>Aeg-ajalt: trombotsütopeenia</i>	<i>Sage: trombotsütoos<sup>β</sup> trombotsütopeenia</i>  <i>Väga harv: immunoallergiline trombotsütopeenia</i>

<sup>β</sup>: trombotsüütide arv on suurenenud > 400 g/l

#### Lapsed

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

#### Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenooset, ekstrakorporaalselt või subkutaanselt 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 möödunud 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.

#### Farmakodünaamilised toimed

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulaaluga 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 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.

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

##### *Venoosse 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 venooset trombembooliat eelnevalt ravitud ning said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) s.c., hospitaliseerimisjärgselt saama ravi kas 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 trombembooliat ei teatatud. Ühtegi suurt verejooksu ei tekkinud. Efektiivsuse andmed on esitatud järgnevas tabelis.

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

Teises topeltpimemeetodil uuringus juhuslikustati 262 patsienti, kellel ei olnud venooset trombembooliat ning kellele paigaldati puusaliigese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) s.c., hospitaliseerimisjärgselt saama ravi kas 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%);  $p\leq 0,001$ ). Suuremate veritsuste erinevust naatriumenoksapariini ja platseeborühmade vahel ei täheldatud.

- Süvaveenitromboosi pikendatud profülaktika pärast onkoloogilist kirurgiat Mitmekeskuseline uuring võrdles topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja plaanilist kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi kas 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 topeltpimeda 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 ega teiste tüsistuste määrad topeltpime- või järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, 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 (määratletud kui kõndimisdistants  $<10$  meetrit  $\leq 3$  päeva jooksul). 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  $\geq 75$  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 (%)
<b>Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid ägeda haiguse ajal</b>	287 (100)	291 (100)	288 (100)
<b>Venoosne trombemboolia kokku (%)</b>	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 süvaveenitromboosi, kopsuarteri trombembooliat ja surmajuhete, 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 kas

naatriumenoksapariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas, naatriumenoksapariiniga annuses 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel või hepariini boolusega 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 (süvaveenitromboos ja/või kopsuarteri trombemboolia) riski tavapärase hepariinraviga samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	<b>Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. kaks korda ööpäevas n (%)</b>	<b>Ravi hepariiniga i.v. vastavalt aPTT väärtusele n (%)</b>
<b>Kõik ravitud patsiendid süvaveenitromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Venoosne trombemboolia kokku (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Süvaveenitromboos, ainult (%)	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 (1 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 kas 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 ägeda müokardiinfarkti (STEMI) ravi*

Suures mitmekeskuselises 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 balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades naatriumenoksapariini 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg) i.v. boolusena, kui viimasest s.c. manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.

Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liittulemusnäitaja (surm mis tahes 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, sh vanus, sugu, infarkti lokalisatsioon, 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 liittulemusnäitaja (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 kõrgem ( $p<0,0001$ ) naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariini rühmas (1,4%). Gastrointestinaalse 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 võimalus verejooksu tekkeks (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 samuti anti-IIa aktiivsuse muutuste alusel vereplasmas pärast soovitud 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.

Keskmiast maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...5 tundi pärast s.c. süsti ja see saavutab taseme ligikaudu 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 ligikaudu 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. Keskmist 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) manustamist üks kord 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 depolümeerisatsiooni 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 ligikaudu 7 tundi pärast korduvat manustamist.

Aktiivsete fragmentide renaalne 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. Kuna neerutalitlus nõrgeneb vananedes, võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Maksakahjustus*

Uuringus kauglearenenud 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 s.c. 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/m<sup>2</sup>) 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 saadavus 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, hiire lümfoomiraku jätkumutatsiooni katses ning klastogeenne toime *in vitro* inimese lümfotsüüdi kromosomaalse aberratsiooni katses ja *in vivo* roti luuüdi kromosomaalse aberratsiooni katses.

Naatriumenoksapariini s.c. manustamisel 30 mg/kg/ööpäev loomkatsetes tiinetele rottidele ja küülikutele 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 või 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

#### Süstlid

3 aastat.

#### Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahus tuleb koheselt ära kasutada.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

CLEXANE 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml; 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml: süstelahus süstlites (I tüüpi klaas), mis on varustatud kummikorgiga (klorobutüül ja bromobutüül) ning süstimisnõelaga (automaatse ohutussüsteemiga ERIS™ või PREVENTIS™ või ilma).

Pakendis on 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 või 100 süstlit, mitmikpakis on 9 x 10, 100 x 10 või 200 x 10 süstlit.

CLEXANE 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml; 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml; 10000 RÜ (100 mg)/1,0 ml:

süstelahus süstlites (I tüüpi klaas), mis on varustatud kummikorgiga (klorobutüül ja bromobutüül) ning süstimisnõelaga (automaatse ohutussüsteemiga ERIS™ või PREVENTIS™ või ilma).

Pakendis on 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 või 100 süstlit, mitmikpakis on 3 x 10 või 9 x 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstlid on valmis koheseks kasutamiseks. Manustamisviis vt lõik 4.2.

Kasutada ainult selget, värvitut või kuni kergelt kollakat lahust.

Süstlid võivad olla kas automaatse ohutussüsteemiga või ilma selleta. Kasutusjuhised on pakendi infolehes.

Iga süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ

Pärnu mnt. 139 E/2

11317 Tallinn

Eesti

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

CLEXANE, 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml: 940317

CLEXANE, 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml: 940417

CLEXANE, 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml: 940517

CLEXANE, 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml: 940617

CLEXANE, 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml: 240398

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

CLEXANE, 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.12.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

CLEXANE, 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml

CLEXANE, 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml

CLEXANE, 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml

CLEXANE, 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2020

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