I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 000 RÜ/ml (100 mg/ml) süstelahus

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel.
Süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia.
Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.
Äge koronaarsündroom:

- ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
- ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud.
Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 patsientide annust 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.

Patsientide erirühmad

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 kasutatada intravenoosset 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 lõiku 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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.

DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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

Inhixa ei ole näidustatud intramuskulaarseks kasutamiseks ja seda ei tohi sel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

- Subkutaanse süstimise tehnika

Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Seda 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosi süstevees.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatrumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit, millest liigne maht on eemaldatud, 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 soovitav 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 süsteks kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstevett) 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.

Kaal	**Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)**		**Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml**
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
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 manustustada 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 annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kel 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 neuraksiaalse 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, kel 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldine

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 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 verehüübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.
Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. 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 kaalumine 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 stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 kohaldamine (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 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin Iib/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
  - dekstraan 40;
  - süsteemsed glükokortikoidid.
- *Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt manustada hoolikal kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt lõik 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 enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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

Naatriumenoksapariinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombemboolilise tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 mükardi 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, trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid).

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgilise patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **verejooks** [α]	*Väga sage:* **verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**	*Sage* [b]*:* **Hemorraagia**	*Sage:* **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **Verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos *(vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)*

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsioonig a müokardi infarkti patsientide ravi

Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid
Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamika
Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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 topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas s.c. platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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 naatriumeneksapariin 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 ägeda haiguse ajal	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi 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 naatriumenokaspariiniga 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 hepariinraviga 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 kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH**

			puhul [95% usaldusvahemik]
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksapariin, kõik režiimid**						**EL-i lubatud LMWH-d**
	Enoksapariin, kõik režiimid	**Enoksapariin OD**	**Enoksapariin BID**	**Enoksapariin BID - OD**	**Enoksapariin OD - BID**	**Enoksapariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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 naatriumenoksapriin 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.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga 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 pimemeetodil 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 enoksapariini 30 RÜ/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 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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p<0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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.
Keskmist 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…20 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) 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, 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 renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitte-aktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
Populatsioonifarmakokineetika analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 lõik 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 kontrollrühmaga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) 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/ööpäevas 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas s.c. loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel

3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat

8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,2 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on sinist värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse

Pakendid:
- 1 süstal või 2, 6, 10, 20, 50 süstlit
- 2, 6, 10, 20, 50 või 90 süstlit nõelakaitsega
- 6, 10 või 20 süstlit manuaalse nõelakaitsega
- 2 või 6 süstlit UltraSafe Passive nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida

Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige , et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

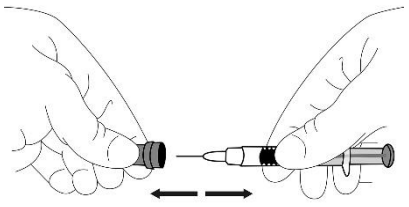
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.



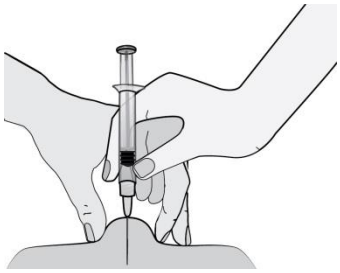
Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud

kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat ise süstida nõelakaitsega süstliga

Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba

lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

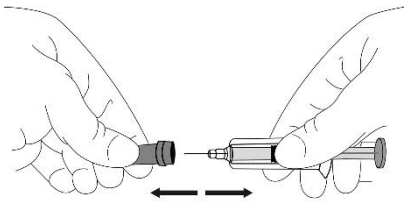
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

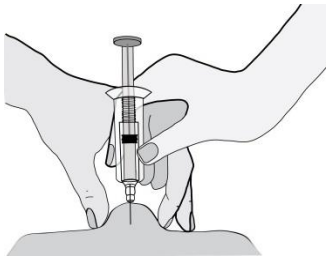


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

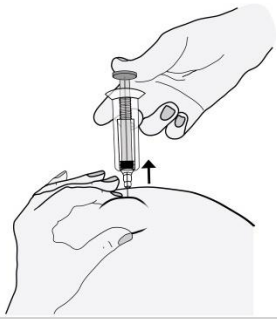
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vajutage tugevasti süstli kolvile. Nõela kaitseseade on plastilise silindri kujuline ja katab automaatselt nõela täielikult.

KLÕPSATUS

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat UltraSafe Passive nõelakaitsega süstliga

Teie süstel on varustatud UltraSafe Passive nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstal on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

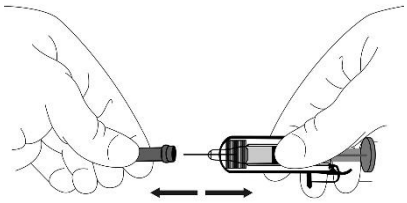
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

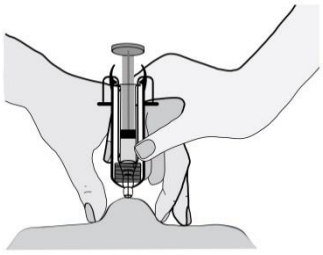


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstalt käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

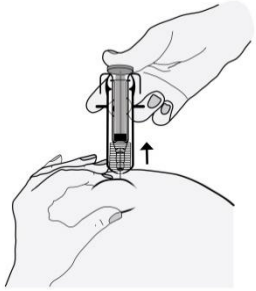
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vabastage kolb ja laske süstlal vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustunud.

11) Visake kasutatud süstel selleks ette nähtud teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixa manuaalselt aktiveeritava süsteliga

Teie süstel on manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

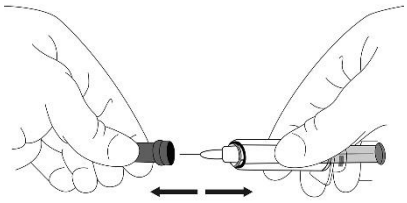
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstal on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstal.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

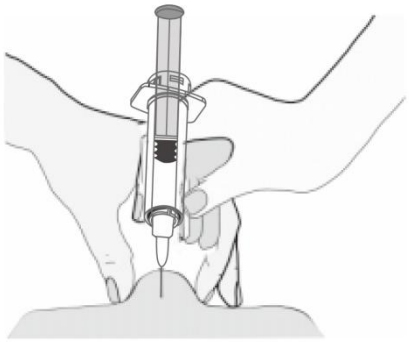


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

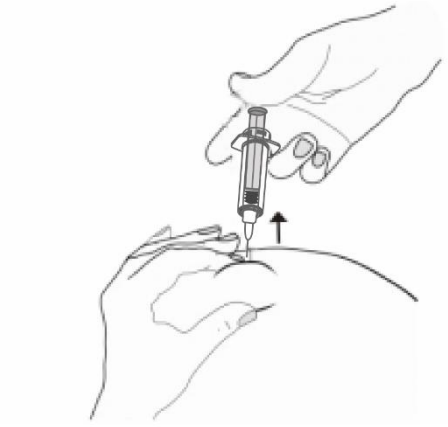
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



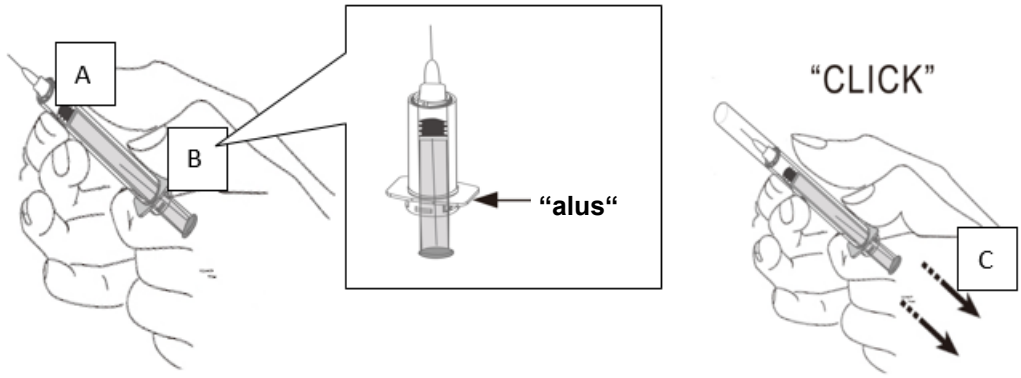
8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Hoidke süstli tuubi kindlalt ühe käega (A). Hoidke teise käega kinni süstli alusest, „tiibadest“ (B) ja tõmmake alust, kuni kuulete klõpsatust (C). Nüüd on kasutatud nõel täielikult kaitstud.



11) Visake kasutatud süstal selleks teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XVAmsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/117

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 000 RÜ/ml (100 mg/ml) süstelahus süstlis

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel.
Süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia.
Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.
Äge koronaarsündroom:

- ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
- ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 patsientide annust 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.

Patsientide erirühmad

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 kasutatada intravenoosset 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 lõiku 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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.

DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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

Inhixa ei ole ette näidustatud intramuskulaarselt kasutamiseks ja seda ei tohi sel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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 kohe kasutamiseks.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

Subkutaanse süstimise tehnika

Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Seda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosi süsteveega.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus

Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstevett) 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml
[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
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 manustustada 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 annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kel 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 neuraksiaalse 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, kel 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 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 verehüübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.
Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. 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 kaalumine 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 stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 kohaldamine (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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), 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 kaasuvalt manustada hoolikal kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt lõik 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 enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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

Naatriumenoksapariinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombemboolilise tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 mükardi infarkti ravi kliinilistes 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, trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgilise patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **verejooks** [α]	*Väga sage:* **verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**	*Sage* [b]*:* **Hemorraagia**	*Sage:* **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **Verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.

[b]**:** sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).Trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)

Organ-süsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsioonig a müokardi infarkti patsientide ravi

Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: 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 teatad riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamika
Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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.

Süvaveeni tromboosi 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 elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas s.c. platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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 naatriumeneksapariin 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 ägeda haiguse ajal	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi 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 naatriumenokaspariiniga 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 hepariinraviga 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 kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva

(fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]**
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksa pariin, kõik režiimid**	**Enoksapariin, kõik režiimid**					**EL-i lubatud LMWH-d**
		Enoksa pariin OD	**Enoksa pariin BID**	**Enoksa pariin BID - OD**	**Enoksa pariin OD - BID**	**Enoksap ariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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 naatriumenoksapriin 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.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga 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 pimemeetodil 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 enoksapariini 30 RÜ/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 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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p<0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p < 0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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.
Keskmist 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…20 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) 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, 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 renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitte-aktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
Populatsioonifarmakokineetika analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 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 kontrollrühmaga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) 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/ööpäevas 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas s.c. loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel
3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat
8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,4 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on kollast värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse

Pakendid:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 või 50 süstlit
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 või 90 süstlit nõelakaitsega
- 2, 6, 10, 20 või 50 süstlit manuaalse nõelakaitsega
- 2 või 6 süstlit UltraSafe Passive nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas ise süstida Inhixat ilma nõelakaitseta süstliga
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

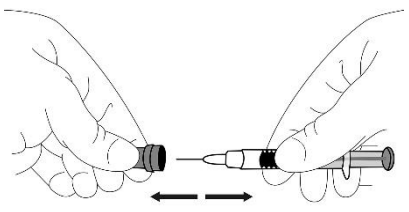
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, , et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.



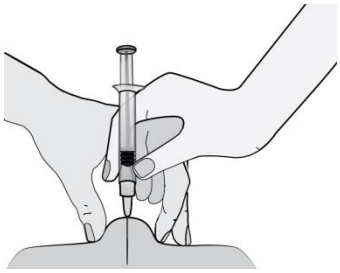
Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see

võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

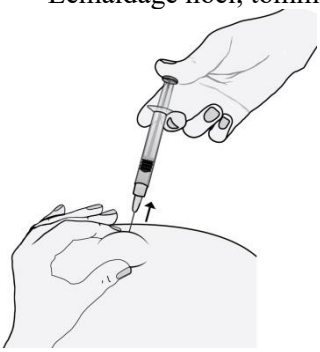
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat nõelakaitsega süstliga ise süstida
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, , et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid,

immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

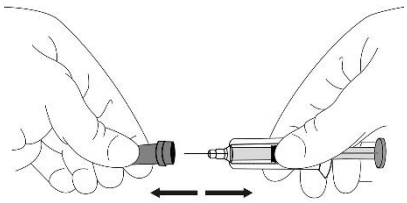
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

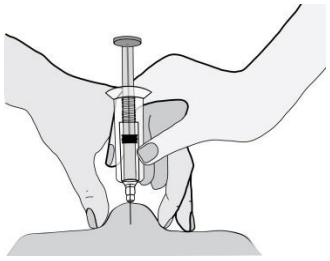


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstilt käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

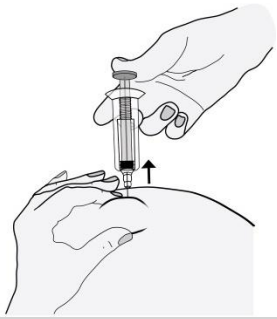
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstalt nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstli kolvile. Nõela kaitseseade on plastilise silindri kujuline ja katab automaatselt nõela täielikult.

KLÕPSATUS

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat UltraSafe Passive nõelakaitsega süstliga

Teie süstel on varustatud UltraSafe Passive nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

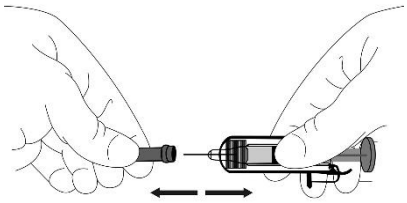
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

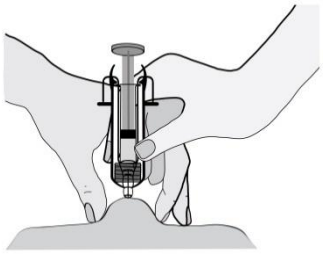


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

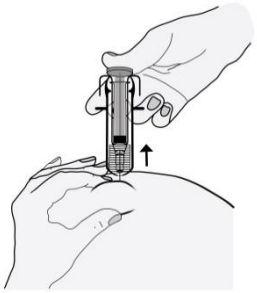
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vabastage kolb ja laske süstlil vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustatud.

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat manuaalselt aktiveeritava süstliga

Teie süstel on manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

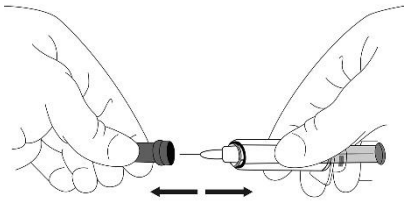
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstal on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstal.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, veendumaks, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

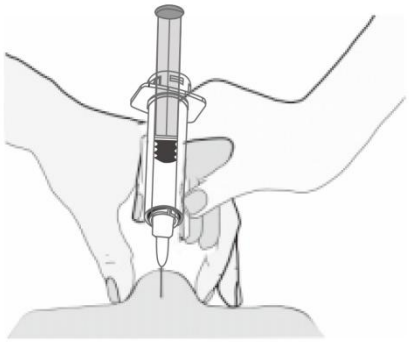


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstalt käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

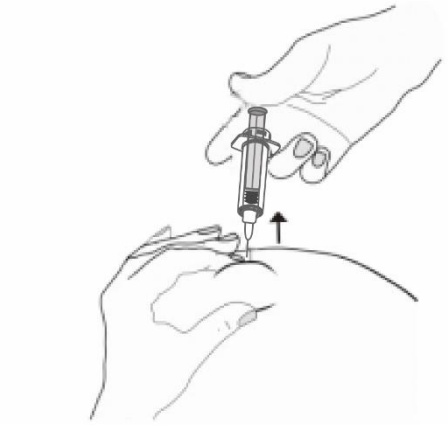
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



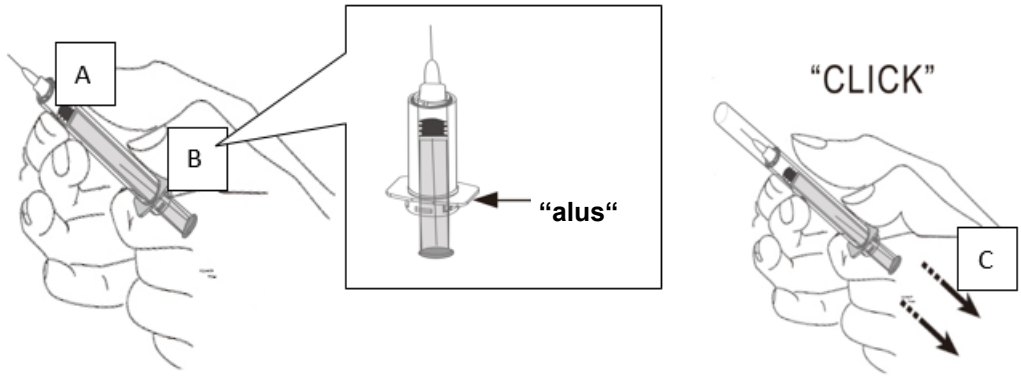
8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge masseerige süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Hoidke süstla tuubi kindlalt ühe käega (A). Hoidke teise käega kinni süstla alusest, „tiibadest“ (B) ja tõmmake alust, kuni kuulete klõpsatust (C). Nüüd on kasutatud nõel täielikult kaitstud.



11) Visake kasutatud süstal selleks teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 000 RÜ/ml (100 mg/ml) süstelahus

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel.
Süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia.
Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.
Äge koronaarsündroom:

- ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
- ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 patsientide annust 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.

Patsientide erirühmad

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 kasutatada intravenoosset 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 lõiku 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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.

DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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
Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

Subkutaanse süstimise tehnika

Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Teda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosi süstevees.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%)naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, jättes süstlisse ainult 3000 RÜ (30 mg). Seejärel saab annuse 3000 RÜ (30 mg) süstida otse veeni.

Täiendav boolus perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral, kui viimanesubkutaanne 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 soovitav 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 soovitav kasutada 50 ml infusioonikotti (st kasutades kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstevett) 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml
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
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 manustustada 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 annustamine
Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kel 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 neuraksiaalse 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, kel 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 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 verehüübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.
Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. 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 kaalumine 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 stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 kohaldamine (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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
  - dekstraan 40;
  - süsteemsed glükokortikoidid.
- *Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt manustada hoolikal kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt lõik 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 enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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

Naatriumenoksapariinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte
Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombembooliliste tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 mükardi 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, trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Lihaste, luustiku ja sidekoe ja kahjustused

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: süstekoha hematoom, süstekoha valu, teised süstekoha reaktsioonid (nagu 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgilised patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **verejooks** [α]	*Väga sage:* **verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**	*Sage* [b]*:* **Hemorraagia**	*Sage:* **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **Verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos *(vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)*

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuunallergiline trombotsüto-peenia**

[β]: 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamika

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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.

Süvaveeni tromboosi 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 elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

Venoosse trombemboolia profülaktika mittekirurgilistel patsientidel, kelle liikuvus on eeldatavasti piiratud ägeda haiguse tõttu
Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas s.c. platseeboga süvaveeni tromboosi

profülaktikas mittetekirurgilistel 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 naatriumeneksapariin 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 ägeda haiguse ajal	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksaparriini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta
Mitmekeskuselises paralleelrühmadega uuringus juhuslikustati 900 patsienti, kellel oli alajäseme äge süvaveeni tromboos koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma, haiglaravile naatriumenokaspariiniga 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 hepariinraviga 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 süvaveeni tromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma	298 (100)	312 (100)	290 (100)

	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 (%)
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 kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	Enoksapariin n=3526	Muu LMWH n=925	Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	Enoksapariin, kõik režiimid						EL-i lubatud LMWH-d
	Enoksapariin, kõik režiimid	Enoksapariin OD	Enoksapariin BID	Enoksapariin BID - OD	Enoksapariin OD - BID	Enoksapariin Rohkem kui üks käik	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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 naatriumenoksapriin 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.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga 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 pimemeetodil 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 enoksapariini 30 RÜ/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 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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p<0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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.
Keskmist 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…20 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) 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, 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 renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitte-aktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
Populatsioonifarmakokineetika analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 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 kontrollrühmaga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) 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/ööpäevas 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Ames'i test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas s.c. loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel

3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat.
8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,6 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist mõõteskaalaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on oranži värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist mõõteskaalaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive'i nõelakaitse

Pakendid:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit nõelakaitsega
- 6, 10, 12, 20, 24 või 50 süstlit manuaalse nõelakaitsega
- 2 või 10 süstlit UltraSafe Passive nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstal on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke

teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

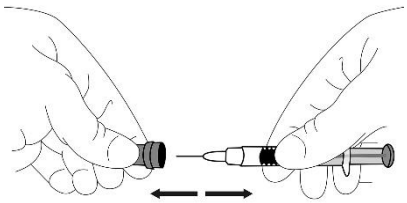
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

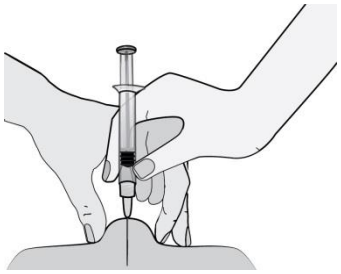


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

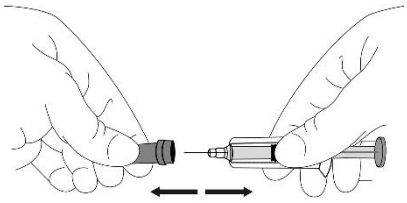
Kuidas Inhixat nõelakaitsega süstliga ise süstida
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.
5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

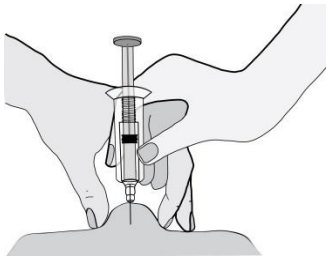


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu.Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

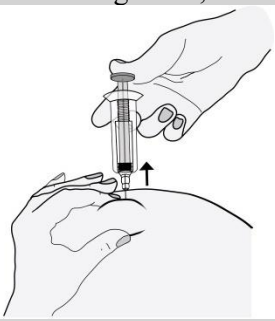
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

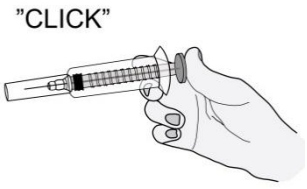
9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja otse. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vajutage tugevasti süstla kolvile. Nõela kaitseseade on plastilise silindri kujuline ja katab automaatselt nõela täielikult.

KLÕPSATUS



11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja

asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat UltraSafe Passive nõelakaitsega süstliga

Teie süstel on varustatud UltraSafe Passive'i nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

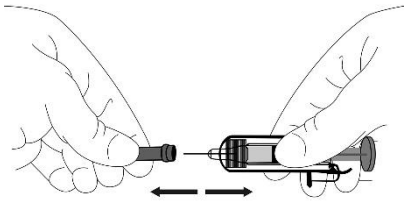
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

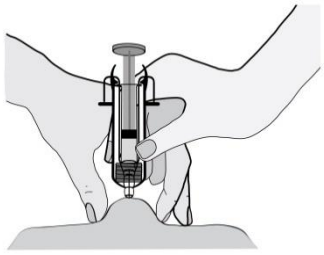


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

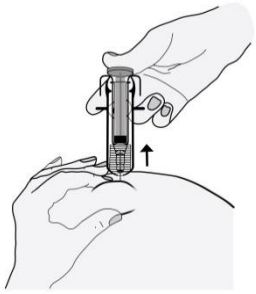
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb põidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vabastage kolb ja laske süstlil vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustunud.

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat manuaalselt aktiveeritava süsteliga
Teie süstel on varustatud manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

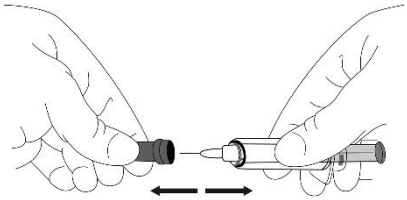
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

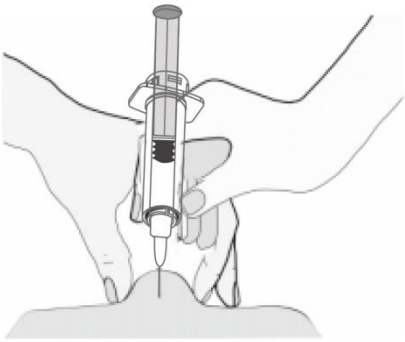


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.

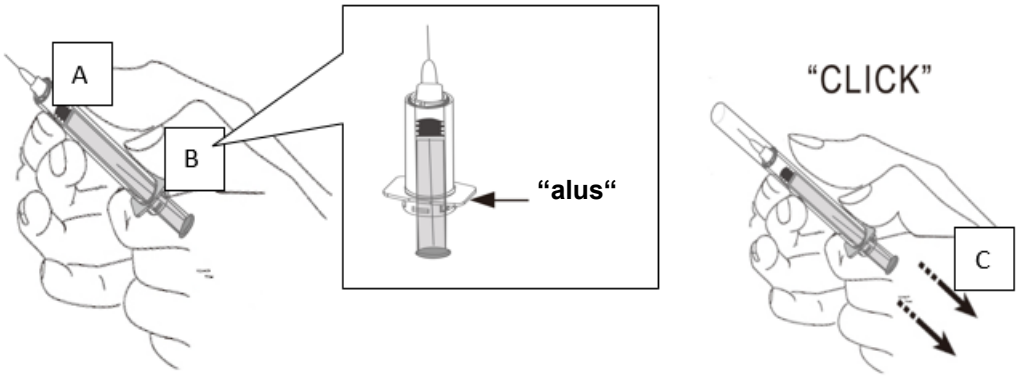


8) Vajutage kolb põidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Hoidke süstli tuubi kindlalt ühe käega (A). Hoidke teise käega kinni süstla alusest, „tiibadest“ (B) ja tõmmake alust, kuni kuulete klõpsatust (C). Nüüd on kasutatud nõel täielikult kaitstud.



11) Visake kasutatud süstal selleks teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄE

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 000 RÜ/ml (100 mg/ml) süstelahus

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel.
Süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia.
Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.
Äge koronaarsündroom:

- ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
- ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 patsientide annust 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.

Patsientide erirühmad

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 kasutatada intravenoosset 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 lõiku 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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.

DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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
Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

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

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist süstlist 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Teda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusegavõi 5% glükoosi süsteveega.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus

Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 süsteks kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahustvõi 5% glükoosi süstevett) 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.

Kaal	**Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)**		**Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml**
kg	**RÜ**	**mg**	**ml**
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 manustustada 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 annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kel 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 neuraksiaalse 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, kel 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 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 verehüübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.
Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. 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 kaalumine 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 stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 kohaldamine (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 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI > 30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuse, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
  - dekstraan 40;
  - süsteemsed glükokortikoidid.
- *Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt manustada hoolikal kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt lõik 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 enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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

Naatriumenoksapariinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombembooliliste tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 mükardi infarkti ravi kliinilistes 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, trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid).

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **verejooks [α]** *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **verejooks [α]**	*Väga sage:* **verejooks [α]** *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**	*Sage [b]:* **Hemorraagia**	*Sage:* **verejooks [α]** *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **Verejooks [α]** *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos *(vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)*

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsioonig a müokardi infarkti patsientide ravi

Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamika
Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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 topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati

juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas s.c. platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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 naatriumeneksapariin 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 ägeda haiguse ajal	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%, naatriumenoksaparriini 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 naatriumenokaspariiniga 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 hepariinraviga 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 süvaveeni tromboosiga 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 kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH**

			puhul [95% usaldusvahemik]
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	Enoksapariin, kõik režiimid						EL-i lubatud LMWH-d
	Enoksapariin, kõik režiimid	Enoksapariin OD	Enoksapariin BID	Enoksapariin BID - OD	Enoksapariin OD - BID	Enoksapariin Rohkem kui üks käik	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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 naatriumenoksapriin 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.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga 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 pimemeetodil 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 enoksapariini 30 RÜ/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 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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p<0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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.
Keskmist 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…20 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) 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, 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 renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitte-aktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
Populatsioonifarmakokineetika analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 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 kontrollrühmaga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) 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/ööpäevas 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas s.c. loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel

3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat

8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,8 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist mõõteskaalaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on punast värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist mõõteskaalaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse

Pakendid:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit nõelakaitsega

- 6, 10, 12, 20, 24 või 50 süstlit manuaalse nõelakaitsega
- 2 või 10 süstlit UltraSafe Passive nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

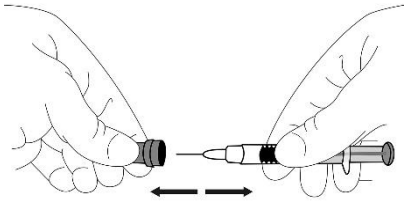
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

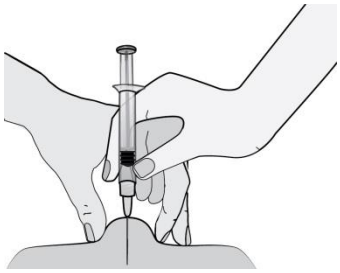


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

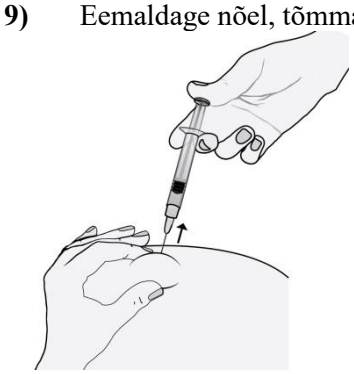
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat ise süstida nõelakaitsega süstliga
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, veendumaks, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba

lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

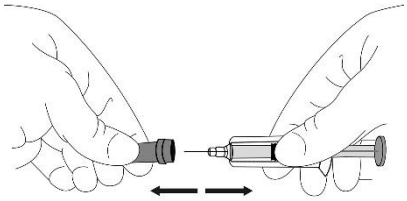
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

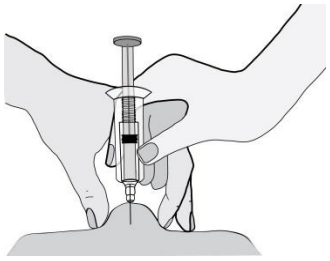


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

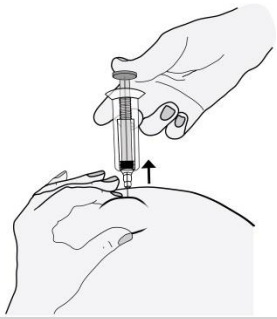
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstli kolvile. Nõela kaitseseade on plastsilinder, mis aktiveeritakse automaatselt ja katab automaatselt nõela täielikult.

KLÕPSATUS

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat UltraSafe Passive'i nõelakaitsega süstliga

Teie süstel on varustatud UltraSafe Passive'i nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

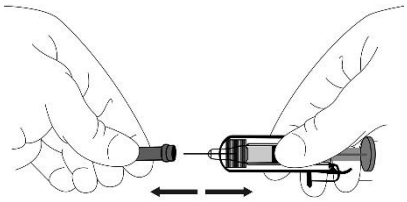
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.
5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

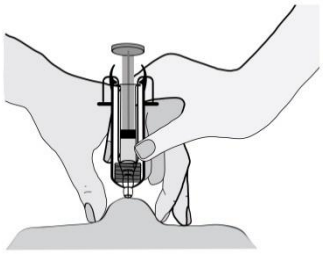


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

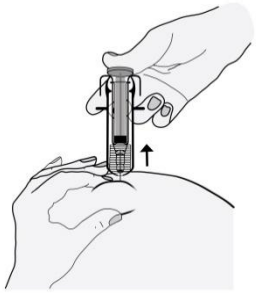
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vabastage kolb ja laske süstlil vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustunud.

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat manuaalselt aktiveeritava süsteliga
Teie süstel on manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

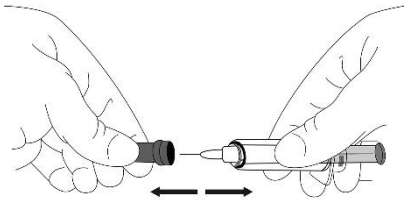
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, , et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

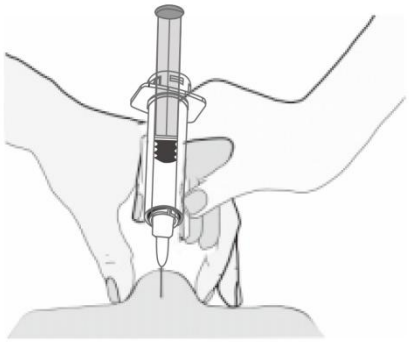


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

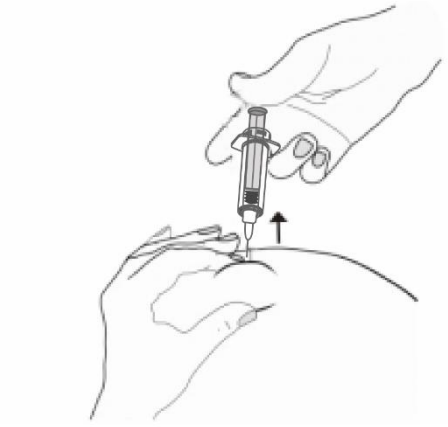
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



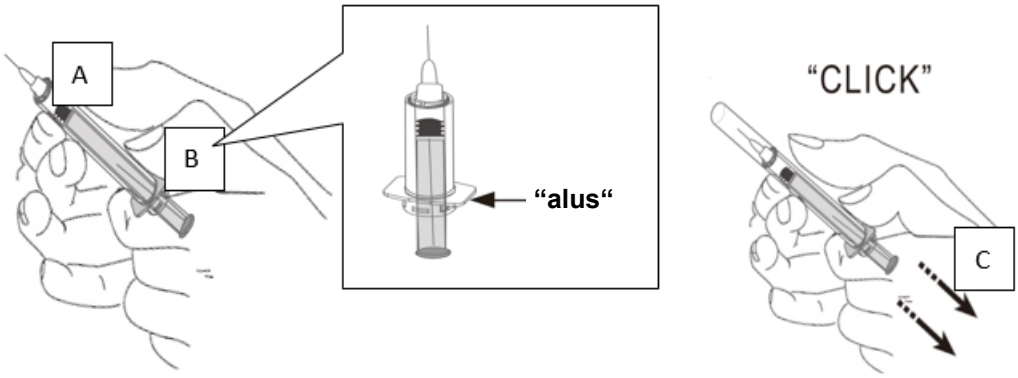
8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Hoidke süstli tuubi kindlalt ühe käega (A). Hoidke teise käega kinni süstli alusest, „tiibadest“ (B) ja tõmmake alust, kuni kuulete klõpsatust (C). Nüüd on kasutatud nõel täielikult kaitstud.



11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 000 RÜ/ml (100 mg/ml) süstelahus

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel.
Süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia.
Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
Trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.
Äge koronaarsündroom:

- ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
- ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 patsientide annust 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.

Patsientide erirühmad

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 kasutatada intravenoosset 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 lõiku 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.

Annuste tabel raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens 15…30 ml/min):

Näidustus	Annustamisskeem
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.

DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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
Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

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

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Teda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosi süstevees. Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus

Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstevett) 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.

Kaal	**Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)**		**Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml**
kg	**RÜ**	**mg**	**ml**
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 manustustada 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 annustamine
Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kel 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 neuraksiaalse 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, kel 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 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 verehüübivuse ülduuringuid ega trombotsüütide agregatsiooni või fibrinogeeni seonduvust trombotsüütidega.
Suuremate annuste korral kasvab aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. 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 kaalumine 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 stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 kohaldamine (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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
  - dekstraan 40;
  - süsteemsed glükokortikoidid.
- *Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt manustada hoolikal kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt lõik 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 enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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

Naatriumenoksapariinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombemboolilise tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 mükardi infarkti ravi kliinilistes 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, trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt lõik 4.4 ja „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **verejooks** [α]	*Väga sage:* **verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**	*Sage* [b]*:* **Hemorraagia**	*Sage:* **verejooks** [α] *Harv:* **retroperitoneaalne verejooks**	*Sage:* **Verejooks** [α] *Aeg-ajalt:* **intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks**

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos *(vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)*

Organ-süsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsütopeenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsütopeenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsütopeenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsütopeenia** *Väga harv:* **immuunallergiline**

						trombotsüto -peenia

β: 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamika
Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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 topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas s.c. platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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 naatriumeneksapariin 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 ägeda haiguse ajal	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta

Mitmekeskuselises paralleelrühmadega uuringus juhuslikustati 900 patsienti, kellel oli alajäseme äge süvaveeni tromboos koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma, haiglaravile naatriumenokaspariiniga 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 hepariinraviga 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 kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH**

			puhul [95% usaldusvahemik]
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	Enoksapariin, kõik režiimid						EL-i lubatud LMWH-d
	Enoksapariin, kõik režiimid	Enoksapariin OD	Enoksapariin BID	Enoksapariin BID - OD	Enoksapariin OD - BID	Enoksapariin Rohkem kui üks käik	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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 naatriumenoksapriin 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.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga 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 pimemeetodil 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 enoksapariini 30 RÜ/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 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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p<0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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.
Keskmist 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…20 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) 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, 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 renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitte-aktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
Populatsioonifarmakokineetika analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 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 kontrollrühmaga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) 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/ööpäevas 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas s.c. loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel

3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat
8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist mõõteskaalaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on musta värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist mõõteskaalaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat kolvivars. Süstlal võib .täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse

Pakendid:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 või 90 süstlit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit nõelakaitsega
- 6, 10, 12, 20, 24 või 50 süstlit manuaalse nõelakaitsega
- 2 või 10 süstlit UltraSafe Passive nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

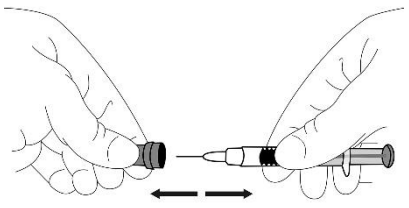
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

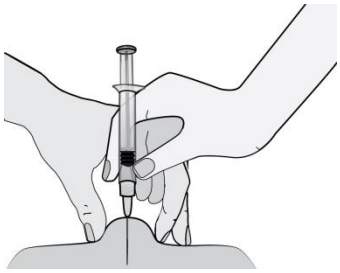


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

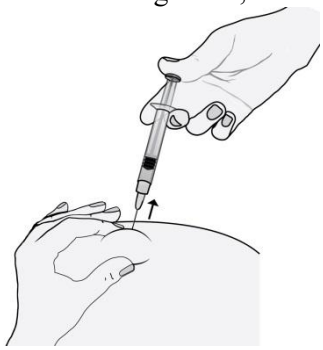
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat ise süstida nõelakaitsega süstliga
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik onläbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

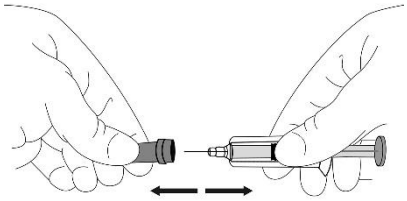
Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

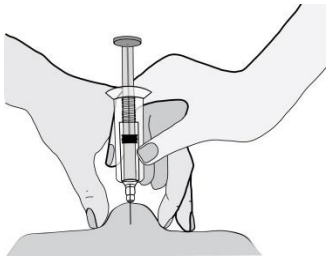


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

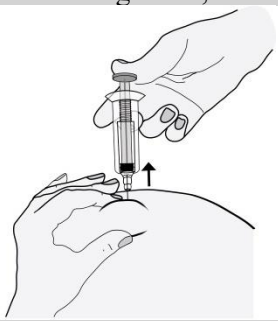
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstli kolvile. Nõela kaitseseade on plastsilinder, mis aktiveeritakse automaatselt ja katab nõela täielikult.

KLÕPSATUS

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas ise süstida Inhixat UltraSafe Passive nõelakaitsega süstliga
Teie süstel on varustatud UltraSafe Passive'i nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

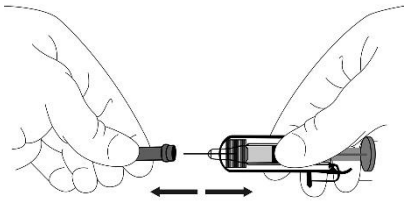
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik onläbipaistev.. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

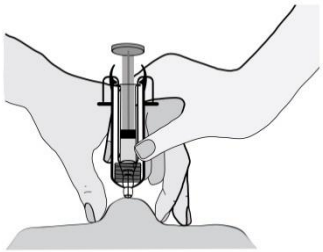


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

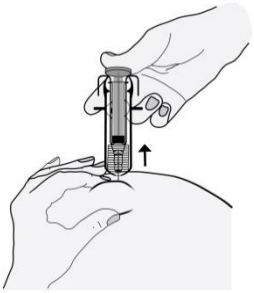
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb 156öidlaga alla. Seega süstiteravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vabastage kolb ja laske süstlil vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustunud.

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja

asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

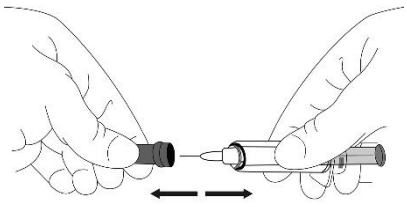
Kuidas ise süstida Inhixat manuaalselt aktiveeritava süsteliga
Teie süstel on manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.
5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

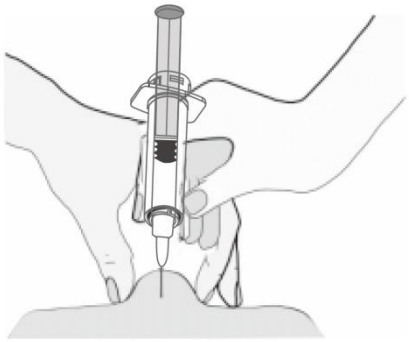


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

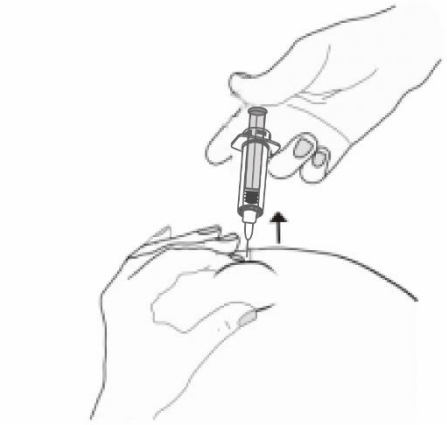
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



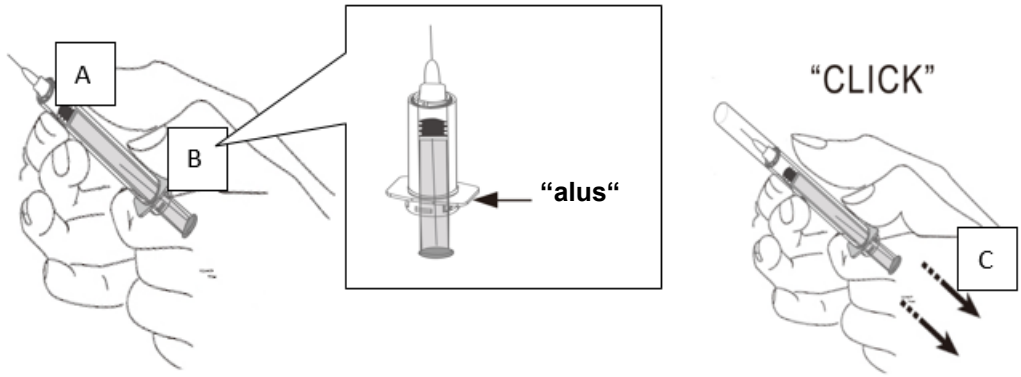
8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Hoidke süstli tuubi kindlalt ühe käega (A). Hoidke teise käega kinni süstli alusest, „tiibadest“ (B) ja tõmmake alust, kuni kuulete klõpsatust (C). Nüüd on kasutatud nõel täielikult kaitstud.



11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuenduse kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 12 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 120 mg) 0,8 ml süstevees.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel;
- süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia;
- süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
    - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
    - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 annust 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.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Eakad
Neerutalitluse kahjustuseta eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool „neerukahjustus" ja lõik 4.4).
≥75-aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutatada intravenoosset 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 „Neerukahjustus" ja lõiku 4.4.

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratult (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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.
DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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

Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

Subkutaanse süstimise tehnika

Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist süstlist välja suruda. Kasutada tuleb gradueeritud süstlit, kui süstitava ravimi annus vajab kehakaalu järgi kohandamist, eemaldades vajaliku annuse saavutamiseks ülejäägi enne süstimist. 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei vabastata enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Seda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või 5%glükoosi süstevees.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 süsteks kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstevett) järgnevalt:
süstlasse tuleb infusioonikotist tõmmata 30 ml ja see väljutada. Kogu naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstli sisu tuleb süstida infusioonikotti jäänud 20 ml juurde. Koti sisu tuleb ettevaatlikult segada. Seejärel tuleb vajalik kogus lahjendatud lahust süstlasse tõmmata 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 300 RÜ 3 mg/ml
kg	RÜ	mg	ml
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 manustustada 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 annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kellel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kellel 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 neuraksiaalse hematoomi vältimist.
Naatriumenoksapariini mittekasutamist tuleb samuti kaaluda vähemalt 4 tundi pärast spinaal- või epiduraalpunktsiooni või pärast kateetri eemaldamist. Viivitus peab põhinema kasu/riski hindamisel kaaludes nii tromboosi- ja verejooksuriski protseduuri ja patsiendi riskifaktorite kontekstis.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kel on:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide, k.a. teiste madalmolekulaarsete hepariinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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 (nt naatriumdanaparoid või lepirudiin).

Trombotsüütide arvu jälgimine

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 määrata trombotsüütide arv. 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 kohe 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, nt:

- kahjustunud hemostaas;
- anamneesis maohaavand;
- hiljutine 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) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Selliste 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 kohe teavitama mistahes ülaloleva nähu või sümptomi kogemisest. Spinaalse hematoomi nähtude või sümptomite kahtlusel tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressiooni kaalumine 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 kohe lõpetada.

Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid

Ebastabiilse stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 neerukahjustusega (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) neerukahjustuse 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohandamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
- dekstraan 40;
- süsteemsed glükokortikoidid.

Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid
Vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt 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.
Loomkatsed ei ole näidanud fetotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmed on näidanud, et enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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 trombemboolilise tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 subkutaanselt üks kord ööpäevas. Süvaveeni tromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma manustati patsientidele naatriumenoksapariini kas 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanse annusena üks kord ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita mükardi infarkti ravi kliinilistes uuringutes olid annused 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel ja ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi kliinilises uuringus oli naatriumenoksapariini annustamisskeem 3000 RÜ (30 mg) intravenoosse boolusena ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel.

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

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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: bulloosne 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 tsüstilaadse ümbrisega enoksapariiniga täidetud). Need lahenevad mõne päevaga ja ei tohi põhjustada ravi katkestamist.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α]	*Väga sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks	*Sage [b]:* **Hemorraagia**	*Sage:* verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi

Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamilised toimed

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas (n=90) või platseebot (n=89) 3 nädalat. Süvaveeni tromboosi 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo 1 kord ööpäevas subkutaanselt n (%)
Kõik pikendatud profülaktilist ravi saanud patsiendid	90 (100)	89 (100)
Venoosne trombemboolia kokku	6 (6,6)	18 (20,2)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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.

Süvaveeni tromboosi 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 elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas subkutaanselt platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas, vähendas naatriumeneksapariin oluliselt venoosse trombemboolia tekkesagedust platseeboga võrreldes. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo n (%)
Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid ägeda haiguse ajal	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi 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 naatriumenokaspariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas, 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või hepariini boolusena 5000 RÜ intravenoosselt, 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 hepariinraviga samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) subkutaanselt kaks korda ööpäevas n (%)	Ravi hepariiniga intravenoosselt vastavalt aPTT väärtusele n (%)
Kõik ravitud patsiendid süvaveeni tromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Kopsuarteri trombemboolia kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või dalteparіini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687

patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]**
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksapariin, kõik režiimid**						**EL-i lubatud LMWH-d**
	Enoksapariin, kõik režiimid	**Enoksapariin OD**	**Enoksapariin BID**	**Enoksapariin BID - OD**	**Enoksapariin OD - BID**	**Enoksapariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 naatriumenoksapriin 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 subkutaanselt süstekoha verejooks oli sagedasem.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekeskuselises uuringus juhuslikustati 20479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas naatriumenoksapariiniga ühekordse intravenoosse boolusena 3000 RÜ (30 mg) pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, misjärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 subkutaanset süstimist jätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni kaheksa päeva (kumb enne saavutati).
4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemeetodil 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 subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg intravenoosse boolusena, kui viimasest subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.
Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liittulemusnäitaja (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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p < 0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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 subkutaanset manustamist ning pärast ühekordset intravenoosset manustamist.
Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil.

Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.
Keskmist maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3…5 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset subkutaanset manustamist vastavalt annustes 2000 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 intravenoosse boolusena, millele järgnes kohe 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel, oli esialgne maksimaalne anti-Xa aktiivsus 1,16 RÜ/ml (n=16) ja keskmine süsteemne saadavus 88% tasakaalukontsentratsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse teisel ravipäeval.

Pärast korduvat subkutaanset manustamist 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas ja 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse määr on ligikaudu 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust. Pärast korduvat subkutaanset manustamist 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 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…20 mg/ml ei mõjutanud farmakokineetilisi näitajaid tervetel vabatahtlikel.
Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovituslikus annusevahemikus ilmselt lineaarne. Patsientidevaheline ja patsiendikohane varieeruvus on vähene. Pärast korduvat subkutaanset manustamist kuhjumist ei toimu.

Pärast subkutaanset 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 subkutaanset 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, vereplasma keskmise anti-Xa kliirensiga 0,74 l/h pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) 6-tunnist intravenoosset infusiooni.
Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset subkutaanset manustamist kuni 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. Neerutalitlus nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus
Uuringus kaugelearenenud tsirroosiga patsientidega, kellele manustati naatriumenoksapriini 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 subkutaanselt 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 subkutaanselt üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 4.4).

Hemodialüüs
Pärast naatriumenoksapariini ühekordset manustamist 25 RÜ, 50 RÜ või 100 RÜ/kg (0,25; 0,50 või 1,0 mg/kg) intravenoosselt 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/m^2) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on subkutaanse manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti, et pärast 4000 RÜ (40 mg) ühekordset manustamist subkutaanselt 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/ööpäevas 13 nädalat ning subkutaanselt ja intravenoosselt toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinlil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas subkutaanselt loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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% naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel
3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat
8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,8 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on lillat värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse

Pakendid:
- 2, 10 või 30 süstlit
- 10 või 30 süstlit nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

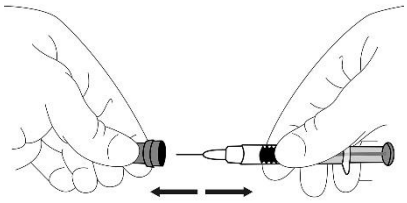
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

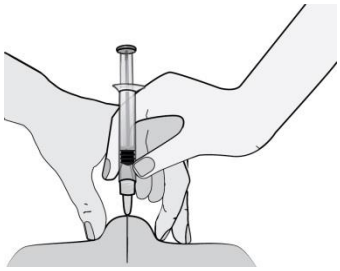


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat ise süstida nõelakaitsega süstliga
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

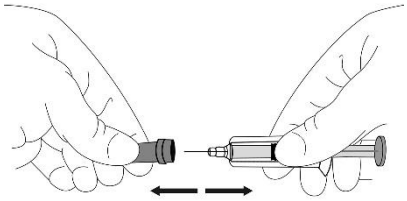
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

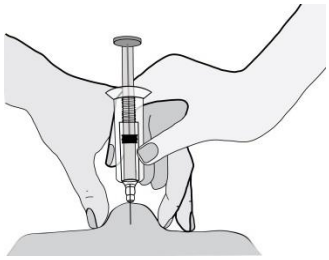


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

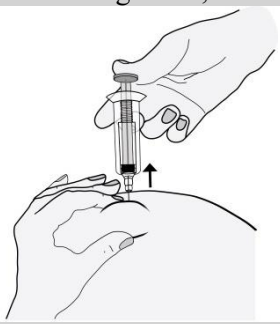
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb põidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstli kolvile. Nõela kaitseseade on plastsilinder, mis aktiveerub automaatselt ja katab nõela täielikult.

KLÕPSATUS

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/073
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/077

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016

Müügiloa viimae uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 15 000 RÜ (150 mg)/ 1 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 15 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 150 mg) 1 ml süstevees.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus eeltäidetud süstal (süste).
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia suurenenud ohuga patsientidel;
- süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia;
- süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
  - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
  - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) patsiendid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

<u>Annustamine</u>

<u>Venoosse trombemboolia profülaktika mõõduka ja kõrge riskiga kirurgilist ravi saavatel patsientidel</u>

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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 patsientide annust vt lõik 4.2 „Eakad".
  - Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral ei ole naatriumenoksapariini täiendav subkutannne annus vajalik, kui viimane 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.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Eakad
Neerutalitluse kahjustuseta eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool „neerukahjustus" ja lõik 4.4).
≥75-aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutatada intravenoosset 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 „Neerukahjustus" ja lõiku 4.4.

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratult (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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.

DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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

Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Ampullide või mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

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

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist süstlist välja suruda. Kasutada tuleb gradueeritud süstlit, kui süstitava ravimi annus vajab kehakaalu järgi kohandamist, eemaldades vajaliku annuse saavutamiseks ülejäägi enne süstimist. 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

Süstlid on varustatud automaatse ohutussüsteemiga: ohutussüsteem vallandub süstimise lõpus (vt juhiseid lõigus 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.
Intravenoosseks süstimiseks võib kasutada mitmeannuselisi viaale või süstleid.
Naatriumenoksapariin tuleb manustada veenisiseselt. Seda ei tohi teiste ravimitega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosi süsteveega.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 soovitav kasutada 50 ml infusioonikotti (st kasutades süsteks kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi süstevett) järgnevalt:
süstlasse tuleb infusioonikotist tõmmata 30 ml ja see väljutada. Kogu naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstli sisu tuleb süstida infusioonikotti jäänud 20 ml juurde. Koti sisu tuleb ettevaatlikult segada. Seejärel tuleb vajalik kogus lahjendatud lahust süstlasse tõmmata 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml
kg	RÜ	mg	ml
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 manustustada 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 annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kellel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kellel 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 neuraksiaalse hematoomi vältimist.
Naatriumenoksapariini mittekasutamist tuleb samuti kaaluda vähemalt 4 tundi pärast spinaal- või epiduraalpunktsiooni või pärast kateetri eemaldamist. Viivitus peab põhinema kasu /riski hindamisel kaaludes nii tromboosi- ja verejooksuriski protseduuri ja patsiendi riskifaktorite kontekstis.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kel 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 maliigne 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

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatud ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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 (nt naatriumdanaparoid või lepirudiin).

Trombotsüütide arvu jälgimine

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 määrata trombotsüütide arv. 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 kohe 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, nt:

- kahjustunud hemostaas;
- anamneesis maohaavand;
- hiljutine 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) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud

naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Selliste 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 kohe teavitama mistahes ülaloleva nähu või sümptomi kogemisest. Spinaalse hematoomi nähtude või sümptomite kahtlusel tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressiooni kaalumine 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 kohe lõpetada.

Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid

Ebastabiilse stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 neerukahjustusega (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) neerukahjustuse 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohandamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
- dekstraan 40;
- süsteemsed glükokortikoidid.

Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid
vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt 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.

Loomkatsed ei ole näidanud fetotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmed on näidanud, et enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

Kui planeeritakse epiduraalanesteesiat, 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. Inhixa 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

Naatriumenoksapariinei mõjuta või mõjutabebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Naatriumenoksapariini on hinnatud 15 000 patsiendil, kellele manustati kliinilistes uuringutes naatriumenoksapariini. See hõlmas 1776 trombemboolilise tüsistuste riskiga patsienti süvaveeni tromboosi 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 subkutaanselt üks kord ööpäevas. Süvaveeni tromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma manustati patsientidele naatriumenoksapariini kas 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt annusena üks kord ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita mükardi infarkti ravi kliinilistes uuringutes olid annused 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel ja ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi kliinilises uuringus oli naatriumenoksapariini annustamisskeem 3000 RÜ (30 mg) intravenoosse boolusena ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel.

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

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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: : bulloone 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 tsüstilaadse ümbrisega enoksapariiniga täidetud). Need lahenevad mõne päevaga ja ei tohi põhjustada ravi katkestamist.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgilise patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α]	*Väga sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks	*Sage* [b]*:* **Hemorraagia**	*Sage:* verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)

Organ-süsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos[β]**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos [β]**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos[β]**

	Sage: **trombotsüto-peenia**		*Sage:* **trombotsüto-peenia**			**trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamilised toimed

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 juhtetee 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

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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas (n=90) või platseebot (n=89) 3 nädalat. Süvaveeni tromboosi 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo 1 kord ööpäevas subkutaanselt n (%)
Kõik pikendatud profülaktilist ravi saanud patsiendid	90 (100)	89 (100)
Venoosne trombemboolia kokku	6 (6,6)	18 (20,2)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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.

Süvaveeni tromboosi 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 elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas subkutaanselt platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas, vähendas naatriumeneksapariin oluliselt venoosse trombemboolia tekkesagedust platseeboga võrreldes. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo n (%)
Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid ägeda haiguse ajal	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta

Mitmekeskuselises paralleelrühmadega uuringus juhuslikustati 900 patsienti, kellel oli alajäseme äge süvaveeni tromboos koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma, haiglaravile naatriumenokaspariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas, 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või hepariini boolusena 5000 RÜ intravenoosselt, 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 hepariinraviga samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) subkutaanselt kaks korda ööpäevas n (%)	Ravi hepariiniga intravenoosselt vastavalt aPTT väärtusele n (%)
Kõik ravitud patsiendid süvaveeni tromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Kopsuarteri trombemboolia kokku (%)	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)

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva

(fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]**
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksapariin, kõik režiimid**						**EL-i lubatud LMWH-d**
	Enoksapariin, kõik režiimid	**Enoksapariin OD**	**Enoksapariin BID**	**Enoksapariin BID - OD**	**Enoksapariin OD - BID**	**Enoksapariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 naatriumenoksapriin 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 subkutaanselt süstekoha verejooks oli sagedasem.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekeskuselises uuringus juhuslikustati 20479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas naatriumenoksapariiniga ühekordse intravenoosse boolusena 3000 RÜ (30 mg) pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, misjärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 subkutaanset süstimist jätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni kaheksa päeva (kumb enne saavutati).
4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemeetodil 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 subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg intravenoosse boolusena, kui viimasest subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.
Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liittulemusnäitaja (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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p < 0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p < 0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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 subkutaanset manustamist ning pärast ühekordset intravenoosset manustamist.
Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil.

Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.
Keskmist maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3…5 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset subkutaanset manustamist vastavalt annustes 2000 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 intravenoosse boolusena, millele järgnes kohe 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel, oli esialgne maksimaalne anti-Xa aktiivsus 1,16 RÜ/ml (n = 16) ja keskmine süsteemne saadavus 88% tasakaalukontsentratsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse teisel ravipäeval.

Pärast korduvat subkutaanset manustamist 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas ja 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse määr on ligikaudu 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust. Pärast korduvat subkutaanset manustamist 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 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…20 mg/ml ei mõjutanud farmakokineetilisi näitajaid tervetel vabatahtlikel.
Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovituslikus annusevahemikus ilmselt lineaarne. Patsientidevaheline ja patsiendikohane varieeruvus on vähene. Pärast korduvat subkutaanset manustamist kuhjumist ei toimu.

Pärast subkutaanset 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 subkutaanset 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, vereplasma keskmise anti-Xa kliirensiga 0,74 l/h pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) 6-tunnist intravenoosset infusiooni.
Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset subkutaanset manustamist kuni 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. Neerutalitlus nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõike 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus
Uuringus kaugelearenenud tsirroosiga patsientidega, kellele manustati naatriumenoksapriini 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 subkutaanselt 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 subkutaanselt üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 4.4).

Hemodialüüs
Pärast naatriumenoksapariini ühekordset manustamist 25 RÜ, 50 RÜ, või 100 RÜ/kg (0,25; 0,50 või 1,0 mg/kg) intravenoosselt 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/m^2) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on subkutaanse manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti, et pärast 4000 RÜ (40 mg) ühekordset manustamist subkutaanselt 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/ööpäevas 13 nädalat ning subkutaanselt ja intravenoosselt toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapaiinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas subkutaanselt loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel

3 aastat

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega lahjendatud ravimpreparaat

8 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on tumesinist värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse.

Pakendid:
- 2, 10 või 30 süstlit
- 10 või 30 süstlit nõelakaitsega

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL

Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

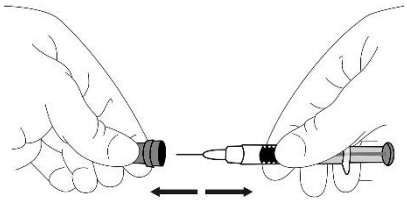
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kõhupiirkonda kord paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

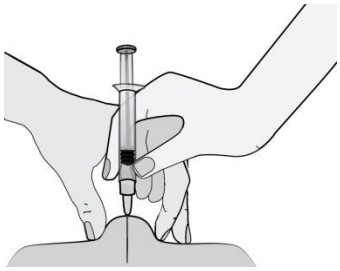


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast kate eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat ise süstida nõelakaitsega süstliga
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

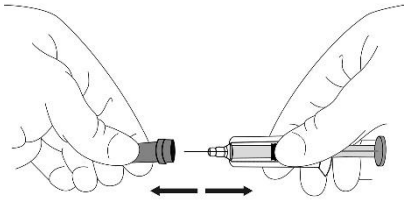
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

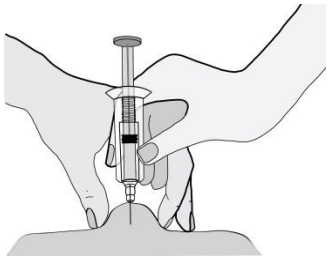


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

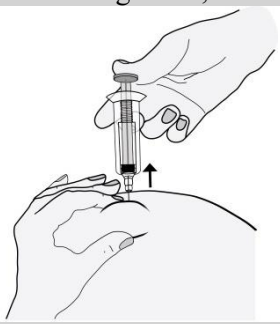
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb põidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

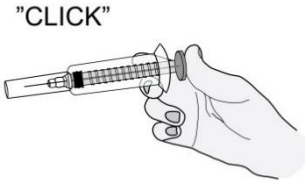
9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstla kolvile. Nõela kaitseseade on plastsilinder, mis aktiveerub automaatselt ja katab nõela täielikult.

KLÕPSATUS



11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab naatriumenoksapariini 30 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 300 mg) 3,0 ml süstevees.

Iga ml sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini.

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

Teadaoleva t toimet omav(ad) abiaine(d)

Bensüülalkohol (45 mg / 3,0 ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia (VT) suurenenud ohuga patsientidel;
- süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia;
- süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
    - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
    - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 annust 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.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Eakad
Neerutalitluse kahjustuseta eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool „Neerukahjustus" ja lõik 4.4).
≥ 75-aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutatada intravenoosset 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 „Neerukahjustus" ja lõiku 4.4.

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratult (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.

Annuste tabel raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens 15…30 ml/min):

Näidustus	Annustamisskeem

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.
DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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.

Inhixa mitmeannuseline viaal sisaldab bensüülalkoholi ja seda ei tohi kasutada äsja sündinud ja enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.3).

Manustamisviis
Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

Subkutaanse süstimise tehnika

Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist süstlist välja suruda. Kasutada tuleb gradueeritud süstlit, kui süstitava ravimi annus vajab kehakaalu järgi kohandamist, eemaldades vajaliku annuse saavutamiseks ülejäägi enne süstimist. 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

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. Seda ei tohi teiste ravimpreparaatidega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi süstevees.
Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 soovitav kasutada 50 ml infusioonikotti (st kasutades kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 5% glükoosi süstevett) järgnevalt:
Infusioonikotist tuleb süstlasse tõmmata 30 ml lahust ja see väljutada. Kogu naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstli sisu tuleb süstida infusioonikotti jäänud 20 ml juurde. Koti sisu tulebettevaatlikult segada. Vajalik kogus lahjendatud lahust tuleb süstlasse tõmmata 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml
kg	RÜ	mg	ml
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 Normalised 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 manustustada 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 annustamine

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kellel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kellel 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 neuraksiaalse hematoomi vältimist.
Naatriumenoksapariini mittekasutamist tuleb samuti kaaluda vähemalt 4 tundi pärast spinaal- või epiduraalpunktsiooni või pärast kateetri eemaldamist. Viivitus peab põhinema kasu/riski hindamisel kaaludes nii tromboosi- ja verejooksuriski protseduuri ja patsiendi riskifaktorite kontekstis.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kel on:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide, k.a. teiste madalmolekulaarsete hepariinide, bensüülalkoholi või lõigus 6.1. loetletud mistahes muude abiainete suhtes;
- hepariinist tingitud immuunvahendatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva jooksul või antikehad vereringes (vt ka lõik 4.4);
- kliiniliselt oluline aktiivne veritsus ja kõrgenenud verejooksuriskiga seisund, 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 hälve;
- spinaal- või epiduraalanesteesia või lokaalne anesteesia, kui naatriumenoksapariini on kasutatud raviks eelneva 24 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

Bensüülalkoholi sisalduse tõttu (vt lõik 6.1) ei tohi naatriumenoksapariini mitmeannuselise viaali ravimvorme anda äsja sündinud ega enneaegsetele vastsündinutele (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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 (nt. naatriumdanaparoid või lepirudiin).

Trombotsüütide arvu jälgimine

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 määrata trombotsüütide arv. 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 kohelõpetada 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, nt:

- kahjustunud hemostaas;
- anamneesis maohaavand;
- hiljutine isheemiline insult;
- raske arteriaalne hüpertensioon;
- äsjane diabeetiline retinopaatia;
- neuro- või oftalmoloogiline kirurgiline ravi;
- kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimpreparaatidega (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) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Selliste 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 kohe teavitama mistahes ülaloleva nähu või sümptomi kogemisest. Spinaalse hematoomi nähtude või sümptomite kahtlusel tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressiooni kaalumine 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 kohe lõpetada.

Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid

Ebastabiilse stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
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 neerukahjustusega (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) neerukahjustuse 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohandamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Bensüülalkohol

Bensüülalkohol võib tekitada allergilist reaktsiooni.
Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on vastsündinute puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete ja surmaga („õhupuudussündroom“) (vt lõik 4.3). Pole teada, milline on toksilisust põhjustada võiva bensüülalkoholi miinimumkogus. Suurenenud akumulatsiooniohu tõttu võib bensüülalkohol põhjustada toksilist reaktsiooni ka imikutel ja kuni kolmeaastastel lastel.
Bensüülalkoholi akumulatsiooniohu ja selle toksilisuse (metaboolne atsidoos) tõttu tuleb suuri koguseid bensüülalkoholi sisaldavaid ravimeid kasutada maksa- või neerukahjustusega patsientide ja rasedate naiste puhul ettevaatlikult ja ainult vajaduse korral.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses soovitatud annusevahemikus, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), 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 kaasuvalt 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.
Loomkatsed ei ole näidanud fetotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmed on näidanud, et enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

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

Kuna bensüülalkohol võib platsentat läbida, on soovituslik kasutada ravimvormi, mis ei sisalda bensüülalkoholi.

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

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

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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: bulloone 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 tsüstilaadse ümbrisega enoksapariiniga täidetud). Need lahenevad mõne päevaga ja ei tohi põhjustada ravi katkestamist.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimpreparaatidega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgilise patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombemboliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α]	*Väga sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks	*Sage* [b]*:* Hemorraagia	*Sage:* verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.

[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuunallergiline trombotsüto-peenia**

[β]: trombotsüütide arv on suurenenud > 400 g/l

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

Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on vastsündinute puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete ja surmaga („õhupuudussündroom“) (vt lõik 4.3).
Suurenenud akumulatsiooniohu tõttu võib bensüülalkohol põhjustada toksilist reaktsiooni ka imikutel ja kuni kolmeaastastel lastel (vt lõik 4.4).

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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamilised toimed

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 faktori VIIa, pärssimine, endogeense koefaktori juhtetee 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

Kirurgiliste protseduuridega seotud venoosse trombemboolia profülaktika

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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo 1 kord ööpäevas subkutaanselt n (%)
Kõik pikendatud profülaktilist ravi saanud patsiendid	90 (100)	89 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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 venoosset trombembooliat ning kellele paigaldati puusaliigese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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 topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas subkutaanselt platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas, vähendas naatriumeneksapariin oluliselt venoosse trombemboolia tekkesagedust platseeboga võrreldes. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo n (%)
Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid ägeda haiguse ajal	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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%, naatriumenoksaparriini 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 naatriumenokaspariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas, 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või hepariini boolusena 5000 RÜ intravenoosselt, 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 hepariinraviga samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) subkutaanselt kaks korda ööpäevas n (%)	Ravi hepariiniga intravenoosselt vastavalt aPTT väärtusele n (%)
Kõik ravitud patsiendid süvaveeni tromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Süvaveeni tromboos kokku (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Kopsuarteri trombemboolia kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]**
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksapariin, kõik režiimid**						**EL-i lubatud LMWH-d**
	Enoksapariin, kõik režiimid	**Enoksapariin OD**	**Enoksapariin BID**	**Enoksapariin BID - OD**	**Enoksapariin OD - BID**	**Enoksapariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 naatriumenoksapriin 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 subkutaanse süstekoha verejooks oli sagedasem.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekeskuselises uuringus juhuslikustati 20479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas naatriumenoksapariiniga ühekordse intravenoosse boolusena3000 RÜ (30 mg) pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, misjärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 subkutaanset süstimistjätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni kaheksa päeva (kumb enne saavutati).
4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemeetodil 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 subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg intravenoosse boolusena, kui viimasest subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.
Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liittulemusnäitaja (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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p < 0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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 subkutaanset manustamist ning pärast ühekordset intravenoosset manustamist.
Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil.

Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.
Keskmist maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3…5 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset subkutaanset manustamist vastavalt annustes 2000 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 intravenoosse boolusena, millele järgnes kohe 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel, oli esialgne maksimaalne anti-Xa aktiivsus 1,16 RÜ/ml (n=16) ja keskmine süsteemne saadavus 88% tasakaalukontsentratsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse teisel ravipäeval.

Pärast korduvat subkutaanset manustamist 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas ja 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse määr on ligikaudu 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust. Pärast korduvat subkutaanset manustamist 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 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…20 mg/ml ei mõjutanud farmakokineetilisi näitajaid tervetel vabatahtlikel.
Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovituslikus annusevahemikus ilmselt lineaarne. Patsientidevaheline ja patsiendikohane varieeruvus on vähene. Pärast korduvat subkutaanset manustamist kuhjumist ei toimu.

Pärast subkutaanset 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 subkutaanset 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, vereplasma keskmise anti-Xa kliirensiga 0,74 l/h pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) 6-tunnist intravenoosset infusiooni.
Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset subkutaanset manustamist kuni 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 analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist subkutaanselt üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist subkutaanselt üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 4.4).

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

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on subkutaanse manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti, et pärast 4000 RÜ (40 mg) ühekordset manustamist subkutaanselt 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/ööpäevas 13 nädalat ning subkutaanse ja intravenoosse toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapriilil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas subkutaanses loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele ja reproduktiivsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Subkutaanne süstimine
Mitte segada teiste ravimpreparaatidega.

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

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega, välja arvatud nendega, mida on nimetatud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril kuni 25 °C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.
Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Säilitustingimuste kohta pärast esmast avamist ja ravimpreparaadi lahjendamist vt lõiku 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml lahust läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud kummist süstekorgi ja valge alumiiniumist ning plastist korgiga kartongkarbis.

Pakendis on 1 viaal 3 ml sisuga

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2)

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/071

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab naatriumenoksapariini 50 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 500 mg) 5,0 ml süstevees.

Iga ml sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini.

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Bensüülalkohol (75 mg / 5,0 ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia (VT) suurenenud ohuga patsientidel;
- süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia;
- süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
    - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
    - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 annust 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.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Eakad
Neerutalitluse kahjustuseta eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool „Neerukahjustus" ja lõik 4.4).
≥75-aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutatada intravenoosset 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 „Neerukahjustus" ja lõiku 4.4.

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratult (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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.
DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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.

Inhixa mitmeannuseline viaal sisaldab bensüülalkoholi ja seda ei tohi kasutada äsja sündinud imikutel ja enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.3).

Manustamisviis
Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

Subkutaanse süstimise tehnika

Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist süstlist välja suruda. Kasutada tuleb gradueeritud süstlit, kui süstitava ravimi annus vajab kehakaalu järgi kohandamist, eemaldades vajaliku annuse saavutamiseks ülejäägi enne süstimist. 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

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. Seda ei tohi teiste ravimpreparaatidega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi süsteveega. Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 5% glükoosi süstevett) järgnevalt:
Infusioonikotist tuleb süstlasse tõmmata 30 ml lahust ja see väljutada. Kogu naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstli sisu tuleb süstida infusioonikotti jäänud 20 ml juurde. Koti sisu tuleb ettevaatlikult segada. Vajalik kogus lahjendatud lahust tuleb süstlasse tõmmata 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml
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
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 Normalised 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 manustustada 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.

S*pinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsiooni korral annustamine*

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kellel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kellel 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 neuraksiaalse hematoomi vältimist.
Naatriumenoksapariini mittekasutamist tuleb samuti kaaluda vähemalt 4 tundi pärast spinaal- või epiduraalpunktsiooni või pärast kateetri eemaldamist. Viivitus peab põhinema kasu/riski hindamisel kaaludes nii tromboosi- ja verejooksuriski protseduuri ja patsiendi riskifaktorite kontekstis.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kel on:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide, k.a. teiste madalmolekulaarsete hepariinide, bensüülalkoholi või lõigus 6.1. loetletud mistahes muude abiainete suhtes;
- hepariinist tingitud immuunvahendatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva jooksul või antikehad vereringes (vt ka lõik 4.4);
- kliiniliselt oluline aktiivne veritsus ja kõrgenenud verejooksuriskiga seisund, 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 hälve;
- spinaal- või epiduraalanesteesia või lokaalne anesteesia, kui naatriumenoksapariini on kasutatud raviks eelneva 24 tunni jooksul (vt lõik 4.4);.

Bensüülalkoholi sisalduse tõttu (vt lõik 6.1) ei tohi naatriumenoksapariini mitmeannuselise viaali ravimvorme anda äsja sündinud ega enneaegsetele vastsündinutele (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimpreparaadid. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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 (nt naatriumdanaparoid või lepirudiin).

Trombotsüütide arvu jälgimine

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 määrata trombotsüütide arv. 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 kohe 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, nt:

- kahjustunud hemostaas;
- anamneesis maohaavand;
- hiljutine isheemiline insult;
- raske arteriaalne hüpertensioon;
- äsjane diabeetiline retinopaatia;
- neuro- või oftalmoloogiline kirurgiline ravi;
- kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimpreparaatidega (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) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Selliste 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 kohe teavitama mistahes ülaloleva nähu või sümptomi kogemisest. Spinaalse hematoomi nähtude või sümptomite kahtlusel tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressiooni kaalumine 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 kohe lõpetada.

Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid

Ebastabiilse stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
- 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 neerukahjustusega (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) neerukahjustuse 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohandamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 sisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Bensüülalkohol

Bensüülalkohol võib tekitada allergilist reaktsiooni.
Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on vastsündinute puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete ja surmaga („õhupuudussündroom“) (vt lõik 4.3). Pole teada, milline on toksilisust põhjustada võiva bensüülalkoholi miinimumkogus. Suurenenud akumulatsiooniohu tõttu võib bensüülalkohol põhjustada toksilist reaktsiooni ka imikutel ja kuni kolmeaastastel lastel.
Bensüülalkoholi akumulatsiooniohu ja selle toksilisuse (metaboolne atsidoos) tõttu tuleb suuri koguseid bensüülalkoholi sisaldavaid ravimeid kasutada maksa- või neerukahjustusega patsientide ja rasedate naiste puhul ettevaatlikult ja ainult vajaduse korral.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses soovitatud annusevahemikus, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
  - dekstraan 40;
  - süsteemsed glükokortikoidid.

- *Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

Vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt 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.
Loomkatsed ei ole näidanud fetotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmed on näidanud, et enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

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

Kuna bensüülalkohol võib platsentat läbida, on soovituslik kasutada ravimvormi, mis bensüülalkoholi ei sisalda.

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. Inhixa 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 süvaveeni tromboosi 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 subkutaanselt üks kord ööpäevas. Süvaveeni tromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma manustati patsientidele naatriumenoksapariini kas 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutuunse

annusena üks kord ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita mükardi infarkti ravi kliinilistes uuringutes olid annused 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel ja ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi kliinilises uuringus oli naatriumenoksapariini annustamisskeem 3000 RÜ (30 mg) intravenoosse boolusena ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel.

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

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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: bulloone 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 tsüstilaadse ümbrisega enoksapariiniga täidetud). Need lahenevad mõne päevaga ja ei tohi põhjustada ravi katkestamist.
Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimpreparaatidega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombemboliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α]	*Väga sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks	*Sage [b]:* **Hemorraagia**	*Sage:* verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)

Organ-süsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsioonig a müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: trombotsüütide arv on suurenenud > 400 g/l

Lapsed

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

Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on vastsündinute puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete ja surmaga („õhupuudussündroom“) (vt lõik 4.3).
Suurenenud akumulatsiooniohu tõttu võib bensüülalkohol põhjustada toksilist reaktsiooni ka imikutel ja kuni kolmeaastastel lastel (vt lõik 4.4).

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 riikliku teavitamissüsteemi (vtV lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamilised toimed

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 faktori VIIa, pärssimine, endogeense koefaktori juhtetee 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

Kirurgiliste protseduuridega seotud venoosse trombemboolia profülaktika

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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas (n=90) või platseebot (n=89) 3 nädalat. Süvaveeni tromboosi 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo 1 kord ööpäevas subkutuunselt n (%)
Kõik pikendatud profülaktilist ravi saanud patsiendid	90 (100)	89 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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 venoosset trombembooliat ning kellele paigaldati puusaliigese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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.

Süvaveeni tromboosi 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 elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas subkutuunselt platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas, vähendas naatriumeneksapariin oluliselt venoosse trombemboolia tekkesagedust platseeboga võrreldes. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo n (%)
Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid ägeda haiguse ajal	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Süvaveeni tromboos kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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%, naatriumenoksaparriini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

Süvaveeni tromboosi 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 naatriumenokaspariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas, 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või hepariini boolusena 5000 RÜ intravenoosselt, 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 hepariinraviga samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgenvas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) subkutaanselt kaks korda ööpäevas n (%)	Ravi hepariiniga intravenoosselt vastavalt aPTT väärtusele n (%)
Kõik ravitud patsiendid süvaveeni tromboosiga 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 süvaveeni tromboos (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Kopsuarteri trombemboolia kokku (%)	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%.
Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või

daltepariini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]**
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksapariin, kõik režiimid**						**EL-i lubatud LMWH-d**
	Enoksapariin, kõik režiimid	**Enoksapariin OD**	**Enoksapariin BID**	**Enoksapariin BID - OD**	**Enoksapariin OD - BID**	**Enoksapariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksug	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)

a seotud surm							
Kõik andmed 95% CI-ga							

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) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 naatriumenoksapriin 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 subkutaanse süstekoha verejooks oli sagedasem.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekeskuselises uuringus juhuslikustati 20479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas naatriumenoksapariiniga ühekordse intravenoosse boolusena3000 RÜ (30 mg) pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, misjärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 subkutaanset süstimistjätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni kaheksa päeva (kumb enne saavutati).
4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemeetodil 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 subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg intravenoosse boolusena, kui viimasest subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.
Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liittulemusnäitaja (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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p<0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 (p < 0,0001) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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 subkutaanset manustamist ning pärast ühekordset intravenoosset manustamist.
Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil.

Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.
Keskmist maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3…5 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset subkutaanset manustamist vastavalt annustes 2000 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 intravenoosse boolusena, millele järgnes kohe 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel, oli esialgne maksimaalne anti-Xa aktiivsus 1,16 RÜ/ml (n=16) ja keskmine süsteemne saadavus 88% tasakaalukontsentratsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse teisel ravipäeval.

Pärast korduvat subkutaanset manustamist 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas ja 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse määr on ligikaudu 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust. Pärast korduvat subkutaanset manustamist 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 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…20 mg/ml ei mõjutanud farmakokineetilisi näitajaid tervetel vabatahtlikel.
Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovituslikus annusevahemikus ilmselt lineaarne. Patsientidevaheline ja patsiendikohane varieeruvus on vähene. Pärast korduvat subkutaanset manustamist kuhjumist ei toimu.

Pärast subkutaanset 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 subkutaanset 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 molekulkaaluga 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 intravenoosset infusiooni.
Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset subkutaanset manustamist kuni 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 analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsiooni nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist subkutaanselt üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist subkutaanselt üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 4.4).

Hemodialüüs
Pärast naatriumenoksapariini ühekordset manustamist 25 RÜ, 50 RÜ, või 100 RÜ/kg (0,25; 0,50 või 1,0 mg/kg) intravenoosselt oli farmakokineetika ilmselt kontrollpopul kontrollrühmaga atsiooniga sarnane, kuid AUC oli kaks korda kõrgem kui kontrollrühmas.

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures

maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on subkutaanse manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti, et pärast 4000 RÜ (40 mg) ühekordset manustamist subkutaanselt 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/ööpäevas 13 nädalat ning subkutaanse ja intravenoosse toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas subkutaanses loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele ja reproduktiivsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Subkutaanne süstimine
Mitte segada teiste ravimpreparaatidega.

Intravennoosne (boolusena) süstimine (ainult ägeda STEMI näidustusel)

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega, välja arvatud nendega, mida on nimetatud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril kuni 25 °C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Säilitustingimuste kohta pärast esmast avamist ja ravimpreparaadi lahjendamist vt lõiku 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahust läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud kummist süstekorgi ja halli alumiiniumist ning plastist korgiga kartongkarbis.

Pakendis on 5 viaali 5 ml sisuga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/072

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab naatriumenoksapariini 100 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 1000 mg) 10,0 ml süstevees.

Iga ml sisaldab 10 000 RÜ- (100 mg) naatriumenoksapariini.

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Bensüülalkohol (150 mg / 10,0 ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inhixa 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 südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, raske infektsioon või reumaatiline haigus) ja vähenenud liikuvuse tõttu venoosse trombemboolia (VT) suurenenud ohuga patsientidel;
- süvaveeni tromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia raviks, v.a tõenäoliselt trombolüütilist või kirurgilist ravi nõudev kopsuarteri trombemboolia;
- süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel.
- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
    - ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
    - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentoosset ravi saavad või järgneva perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) 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“).

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravis ning nende kordumise ennetamises aktiivse vähiga patsientidel peavad arstid hoolikalt hindama patsiendi individuaalset trombemboolia ja verejooksu ohtu.
Soovitatav annus on 100 RÜ/kg (1 mg/kg), mida manustatakse kaks korda päevas nahaaluste süstidena 5–10 päeva, millele järgneb 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord päevas nahaaluse süstina kuni 6 kuud. Pideva antikoagulantravi kasulikkust tuleb pärast 6 kuud kestnud ravi uuesti hinnata.

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 müokardi infarkti (NSTEMI) ning ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) 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 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 kaasuvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitatav 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 annust 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.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Eakad
Neerutalitluse kahjustuseta eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool „Neerukahjustus" ja lõik 4.4).
≥ 75-aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutatada intravenoosset 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 „Neerukahjustus" ja lõiku 4.4.

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratult (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.

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

Näidustus	Annustamisskeem
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.
DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	100 RÜ/kg (1 mg/kg) kehamassi kohta subkutaanselt üks kord päevas
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.

Inhixa mitmeannuseline viaal sisaldab bensüülalkoholi ja seda ei tohi kasutada äsja sündinud imikutel ja enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.3).

Manustamisviis
Inhixa ei ole ette nähtud intramuskulaarseks kasutamiseks ning seda tohi sellisel viisil manustada.

Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, DVT ja PE pikendatud raviks aktiivse vähiga patsientidel, 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.

Mitmeannuseliste viaalide kasutamisel on soovitatav kasutada tuberkuliinisüstalt või sellega samaväärset, et tagada ravimi õige koguse väljutamine.

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

Süstli kasutamisel ei tohi ravimikao vältimiseks õhumulli enne süstimist süstlist välja suruda. Kasutada tuleb gradueeritud süstlit, kui süstitava ravimi annus vajab kehakaalu järgi kohandamist, eemaldades vajaliku annuse saavutamiseks ülejäägi enne süstimist. 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 kogu pikkuses tuleb sisestada vertikaalselt pöidla ja nimetissõrme vahel hoitavasse nahavolti. Nahavolti ei tohi vabastada enne süsti lõpuleviimist. Süstekohta ei tohi pärast manustamist hõõruda.

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. Seda ei tohi teiste ravimpreparaatidega segada või koosmanustada. Vältimaks naatriumenoksapariini võimalikku segunemist teiste ravimitega tuleb valitud intravenoosne manustamistee enne ja pärast naatriumenoksapariini boolusena manustamist läbi loputada piisava koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi süsteveega. Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi süsteveega.

Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus
Esmaseks 3000 RÜ (30 mg) booluseks kasutatakse naatriumenoksapariini gradueeritud süstlit. Liigne maht tuleb eemaldada, 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 soovitav 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 soovitav kasutada 50 ml infusioonikotti (st kasutades kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 5% glükoosi süstevett) järgnevalt:
Infusioonikotist tuleb süstlasse tõmmata 30 ml lahust ja see väljutada. Kogu naatriumenoksapariini 6000 RÜ (60 mg) süstli sisu tuleb süstida infusioonikotti jäänud 20 ml juurde. Koti sisu tulebettevaatlikult segada. Vajalik kogus lahjendatud lahust tuleb süstlasse tõmmata 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.

Kaal	Vajalik annus 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg)		Süstitav kogus lahjendatuna lõpliku kontsentratsioonini 3 mg/ml
kg	RÜ	mg	ml
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 Normalised 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 manustustada 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.

S*pinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsiooni korral annustamine*

Juhul kui arst otsustab manustada antikoagulanti epiduraal- või spinaalanesteesia või analgeesia või lumbaalpunktsiooni foonil, on soovitatav tähelepanelik neuroloogiline jälgimine neuraksiaalse 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, kellel 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 neuraksiaalse anesteesiga 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, kellel 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 neuraksiaalse hematoomi vältimist.
Naatriumenoksapariini mittekasutamist tuleb samuti kaaluda vähemalt 4 tundi pärast spinaal- või epiduraalpunktsiooni või pärast kateetri eemaldamist. Viivitus peab põhinema kasu/riski hindamisel kaaludes nii tromboosi- ja verejooksuriski protseduuri ja patsiendi riskifaktorite kontekstis.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kel on:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide, k.a. teiste madalmolekulaarsete hepariinide, bensüülalkoholi või lõigus 6.1. loetletud mistahes muude abiainete suhtes;
- hepariinist tingitud immuunvahendatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva jooksul või antikehad vereringes (vt ka lõik 4.4);
- kliiniliselt oluline aktiivne veritsus ja kõrgenenud verejooksuriskiga seisund, 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 hälve;
- spinaal- või epiduraalanesteesia või lokaalne anesteesia, kui naatriumenoksapariini on kasutatud raviks eelneva 24 tunni jooksul (vt lõik 4.4);.

Bensüülalkoholi sisalduse tõttu (vt lõik 6.1) ei tohi naatriumenoksapariini mitmeannuselise viaali ravimvorme anda äsja sündinud ega enneaegsetele vastsündinutele (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Madalmolekulaarsed hepariinid on bioloogilised ravimipreparaadid. Bioloogiliste ravimipreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised

Naatriumenoksapariini ei tohi kasutada vaheldumisi (ühik ühiku vastu) teiste madalmolekulaarsete hepariinidega. Need ravimid erinevad tootmisprotsessi, molekulaarkaalu, 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 kasutamisjuhiste 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 (nt naatriumdanaparoid või lepirudiin).

Trombotsüütide arvu jälgimine

Vähihaigetel, kelle trombotsüütide hulk on alla 80 G/l, võib antikoagulantravi kaaluda ainult iga juhtumi puhul eraldi ning soovitatav on hoolikas jälgimine.

Madalmolekulaarste hepariinidega eksisteerib samuti antikehade vahendatud hepariinist tingitud trombotsütopeenia. Kui trombotsütopeenia tekib, siis ilmneb see tavalist 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 soovitav 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 määrata trombotsüütide arv. 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 kohe 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, nt:

- kahjustunud hemostaas;,
- anamneesis maohaavand;
- hiljutine isheemiline insult;
- raske arteriaalne hüpertensioon;
- äsjane diabeetiline retinopaatia;
- neuro- või oftalmoloogiline kirurgiline ravi;
- kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimpreparaatidega (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) ja võib ilmneda aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenemine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini atiivsuse jälgimiseks.

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon

Spinaal/epiduraalanesteesiat 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 neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatuse. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Selliste 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 kohe teavitama mistahes ülaloleva nähu või sümptomi kogemisest. Spinaalse hematoomi nähtude või sümptomite kahtlusel tuleb alustada kiire diagnoosimise ja raviga, k.a seljaaju dekompressiooni kaalumine 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 kohe lõpetada.

Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid

Ebastabiilse stenokardia, 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 süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustamise 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 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).
- 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 neerukahjustusega (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) neerukahjustuse 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).

Väike 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 soovitav tähelepanelik kliiniline jälgimine (vt lõik 5.2).

Rasvunud patsiendid

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m^2) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohandamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida tromemboolia 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 kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Vere kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida, eriti riskipatsientidel.

Bensüülalkohol

Bensüülalkohol võib tekitada allergilist reaktsiooni.
Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on vastsündinute puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete ja surmaga („õhupuudussündroom“) (vt lõik 4.3). Pole teada, milline on toksilisust põhjustada võiva bensüülalkoholi miinimumkogus. Suurenenud akumulatsiooniohu tõttu võib bensüülalkohol põhjustada toksilist reaktsiooni ka imikutel ja kuni kolmeaastastel lastel.
Bensüülalkoholi akumulatsiooniohu ja selle toksilisuse (metaboolne atsidoos) tõttu tuleb suuri koguseid bensüülalkoholi sisaldavaid ravimeid kasutada maksa- või neerukahjustusega patsientide ja rasedate naiste puhul ettevaatlikult ja ainult vajaduse korral.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses soovitatud annusevahemikus, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest, mille esinemissagedus on teadmata. Ravimi määramisel tuleb patsiendile anda ülevaade asjaomastest nähtudest ja sümptomitest ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida võimalike nahareaktsioonide suhtes. Reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb enoksapariini manustamise viivitamatult katkestada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

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 atsetüülsalitsüülhape 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 atsetüülsalitsüülhape antiagregantses annuses (kardioprotektsioon), klopidogreel, tiklopidiin ja glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid näidustuna ägeda koronaarsündroomi korral veritsusriski tõttu;
  - dekstraan 40;
  - süsteemsed glükokortikoidid.

- *Kaaliumisisaldust suurendavad ravimid*

Vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasuvalt 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.
Loomkatsed ei ole näidanud fetotoksilisust või teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmed on näidanud, et enoksapriin 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, trombotsütopeenia või osteoporoosi suurenenud riskist võrreldes mitterasedatega, v.a südameklapi mehaanilise proteesiga rasedad (vt lõik 4.4).

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

Kuna bensüülalkohol võib platsentat läbida, on soovituslik kasutada ravimvormi, mis bensüülalkoholi ei sisalda.

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. Inhixat 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 süvaveeni tromboosi 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 subkutaanselt üks kord ööpäevas. Süvaveeni tromboosi raviks koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma manustati patsientidele naatriumenoksapariini kas 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutuunse

annusena üks kord ööpäevas. Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita mükardiinfarkti ravi kliinilistes uuringutes olid annused 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel ja ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi kliinilises uuringus oli naatriumenoksapariini annustamisskeem 3000 RÜ (30 mg) intravenoosse boolusena ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel.

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

Enoksapariini ohutusprofiil DVT ja PE pikendatud ravis aktiivse vähiga patsientidel on sarnane selle ohutusprofiiliga SVT ja PE ravis.

Enoksapariinraviga seonduvalt on teatatud ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi juhtudest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Teised kliinilistes uuringutes täheldatud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on üksikasjalikult välja toodud allpool (*näitab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid). Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 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*
Harv: 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 või 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: bulloone 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 tsüstilaadse ümbrisega enoksapariiniga täidetud). Need lahenevad mõne päevaga ja ei tohi põhjustada ravi katkestamist.

Teadmata: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

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 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 ülekanne. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimpreparaatidega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Organsüsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	*Väga sage*: verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α]	*Väga sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks	*Sage* [b]*:* **Hemorraagia**	*Sage:* verejooks [α] *Harv:* retroperitoneaalne verejooks	*Sage:* verejooks [α] *Aeg-ajalt:* intrakraniaalne verejooks, retroperitoneaalne verejooks

[α]: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.
[b]: sagedus põhineb retrospektiivsel uuringul registris, mis hõlmas 3526 patsienti (vt punkti 5.1).

Trombotsütopeenia ja trombotsütoos (vt punkti 4.4 trombotsüütide hulga jälgimise kohta)

Organ-süsteemi klass	Kirurgiliste patsientide profülaktika	Mittekirurgiliste patsientide profülaktika	Süvaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma	DVT ja PE pikendatud ravi aktiivse vähiga patsientidel	Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi	Ägeda ST-elevatsioonig a müokardi infarkti patsientide ravi
Vere ja lümfi-süsteemi häired	*Väga sage*: **trombotsütoos**[β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Väga sage*: **trombotsütoos** [β] *Sage:* **trombotsüto-peenia**	*Teadmata:* **Trombotsütopeenia**	*Aeg-ajalt:* **trombotsüto-peenia**	*Sage:* **trombotsütoos**[β] **trombotsüto-peenia** *Väga harv:* **immuun-allergiline trombotsüto-peenia**

[β]: trombotsüütide arv on suurenenud > 400 g/l

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

Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on vastsündinute puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete ja surmaga („õhupuudussündroom“) (vt lõik 4.3).
Suurenenud akumulatsiooniohu tõttu võib bensüülalkohol põhjustada toksilist reaktsiooni ka imikutel ja kuni kolmeaastastel lastel (vt lõik 4.4).

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 riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenoosset, ekstrakorporaalset 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 möödas enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 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: B01A B05

Inhixa on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

Farmakodünaamilised toimed

Enoksapariin on madalmolekulaarne hepariin keskmise molekulkaaluga ligikaudu 4500 daltonit, milles on lahutatud tavahepariini antitrombootililised 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 faktori VIIa, pärssimine, endogeense koefaktori juhtetee 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

Kirurgiliste protseduuridega seotud venoosse trombemboolia profülaktika

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) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo 1 kord ööpäevas subkutaanselt n (%)
Kõik pikendatud profülaktilist ravi saanud patsiendid	90 (100)	89 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Süvaveeni tromboos kokku (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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 venoosset trombembooliat ning kellele paigaldati puusaliigese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt, hospitaliseerimisjärgselt saama ravi enoksapariiniga

annuses 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt 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 topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumeneoksapariini 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati juhuvalikuna saama ravi enoksapariiniga 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 vaagnapiirkoona 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 ja teiste tüsistuste määrad topeltpime- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltpimemeetodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumeneksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas subkutuunselt platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittetekirurgilistel 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) subkutaanselt üks kord ööpäevas, vähendas naatriumeneksapariin oluliselt venoosse trombemboolia tekkesagedust platseeboga võrreldes. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Platseebo n (%)
Kõik ravitud mittekirurgilised patsiendid ägeda haiguse ajal	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Süvaveeni tromboos kokku (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	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%

Süvaveeni tromboosi 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 naatriumenokaspariiniga annuses 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas, 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või hepariini boolusena 5000 RÜ intravenoosselt, 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 hepariinraviga samaväärselt. Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) subkutaanselt üks kord ööpäevas n (%)	Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) subkutaanselt kaks korda ööpäevas n (%)	Ravi hepariiniga intravenoosselt vastavalt aPTT väärtusele n (%)
Kõik ravitud patsiendid süvaveeni tromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Venoosne trombemboolia kokku (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Süvaveeni tromboos kokku (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimaalne süvaveeni tromboos (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Kopsuarteri trombemboolia kokku (%)	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%.

Süvaveenitromboosi (DVT) ja kopsuemboolia (PE) pikendatud ravi ning nende kordumise ennetamine aktiivse vähiga patsientidel

Piiratud arvu patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes on teatatud korduva VTE esinemise sagedus 3 kuni 6 kuud üks või kaks korda päevas enoksapariini saanud patsientidel võrreldav varfariini saanute sagedusega.

Efektiivsust reaalsetes tingimustes hinnati 4451 sümptomaatilise VTE ja aktiivse vähiga patsiendi rühmas VTE ja muude trombootiliste seisunditega patsientide rahvusvahelisest patsientide registrist RIETE. 3526 patsienti said subkutaanselt enoksapariini kuni 6 kuud ja 925 patsienti said tinsapariini või dalteparriini. 3526-st enoksapariiniravi saanud patsiendist said 891 patsienti 1,5 mg/kg üks kord päevas esmases ravis ja pikendatud ravis kuni 6 kuuni (ainult üks kord päevas), 1854 patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas ja pikendatud ravis kuni 6 kuud (ainult kaks korda päevas) ja 687

patsienti said esmases ravis 1,0 mg/kg kaks korda päevas, millele järgnes 1,5 mg/kg üks kord päevas (kaks korda päevas ja üks kord päevas) pikendatud ravis kuni 6 kuud. Ravi keskmine ja mediaankestus enne režiimi muutmist olid vastavalt 17 ja 8 päeva. VTE kordumise sageduses ei olnud kahe ravirühma vahel olulist erinevust (vt tabelit), kusjuures enoksapariin vastas eelmääratletud mittehalvemuse kriteeriumile 1,5 (HR kohandatud asjakohaste kovariatsioonidega 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Tugeva (fataalse või mittefataalse) verejooksu ja igasuguse surma suhtelise riski osas ei ilmnenud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulist erinevust (vt tabelit).

Tabel. Tõhusese ja ohutusega seotud tulemused uuringus RIETECAT

Tulemus	**Enoksapariin n=3526**	**Muu LMWH n=925**	**Kohandatud riskimäärad enoksapariini / muu LMWH puhul [95% usaldusvahemik]**
VTE kordus	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Tugev verejooks	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Mittetugev verejooks	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Üldine surm	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Allpool on ülevaade tulemustest uuringus RIETECAT kasutatud raviskeemi kohta 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas:

Tabel. 6 kuu tulemused 6-kuulise ravi lõpetanud patsientide hulgas eri skeemide kaupa

Tulemus N (%) (95% CI)	**Enoksapariin, kõik režiimid**	**Enoksapariin, kõik režiimid**					**EL-i lubatud LMWH-d**
	Enoksapariin, kõik režiimid	**Enoksapariin OD**	**Enoksapariin BID**	**Enoksapariin BID - OD**	**Enoksapariin OD - BID**	**Enoksapariin Rohkem kui üks käik**	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
VTE kordus	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Tugev verejooks (fataalne ja mittefataalne)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Kliiniliselt olulised mittetugevad verejooksud	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Igasugune surm	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fataalse PE või fataalse verejooksuga seotud surm	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 2.6%) (1.1%-4.1%)
Kõik andmed 95% CI-ga							

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) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 naatriumenoksapriin 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 subkutaanse süstekoha verejooks oli sagedasem.

Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi

Suures mitmekeskuselises uuringus juhuslikustati 20 479 fibrinolüütiliseks raviks sobivat STEMI patsienti saama ravi kas naatriumenoksapariiniga ühekordse intravenoosse boolusena 3000 RÜ (30 mg) pluss 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, misjärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga intravenoosselt 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 subkutaanset süstimistjätkati kuni haiglast väljakirjutamiseni või maksimaalselt kuni kaheksa päeva (kumb enne saavutati).
4716 patsiendil teostati perkutaanne koronaarinterventsioon pimemeetodil 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 subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg intravenoosse boolusena, kui viimasest subkutaansest manustamisest kuni balloonlaienduseni oli kulunud üle 8 tunni.
Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liittulemusnäitaja (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 ilmnes 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsineerimata hepariiniga ($p < 0,001$).
Naatriumenoksapriini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistes alarühmades, k.a. 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 medikamentoosselt 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 ($p<0,0001$) kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (2,1%) kui hepariinirühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapriini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapriiniga 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 klaasid 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 subkutaanset manustamist ning pärast ühekordset intravenoosset manustamist.
Anti-Xa ja anti IIa farmakokineetilise aktiivsuse kvantiteeti määrati valideeritud amidolüütilisel meetodil.

Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.
Keskmist maksimaalset anti-Xa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3…5 tundi pärast subkutaanset süsti ja see saavutab taseme 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa RÜ/ml pärast ühekordset subkutaanset manustamist vastavalt annustes 2000 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 intravenoosse boolusena, millele järgnes kohe 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt iga 12 tunni järel, oli esialgne maksimaalne anti-Xa aktiivsus 1,16 RÜ/ml (n=16) ja keskmine süsteemne saadavus 88% tasakaalukontsentratsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse teisel ravipäeval.

Pärast korduvat subkutaanset manustamist 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas ja 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas tervetele vabatahtlikele, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2. päeval, mil naatriumenoksapariini süsteemse saadavuse määr on ligikaudu 15% kõrgem kui pärast ühekordset annust. Pärast korduvat subkutaanset manustamist 100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 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…20 mg/ml ei mõjutanud farmakokineetilisi näitajaid tervetel vabatahtlikel.
Naatriumenoksapariini farmakokineetika on soovituslikus annusevahemikus ilmselt lineaarne. Patsientidevaheline ja patsiendikohane varieeruvus on vähene. Pärast korduvat subkutaanset manustamist kuhjumist ei toimu.

Pärast subkutaanset 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 subkutaanset 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 molekulkaaluga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

Eritumine

Naatriumenoksapariin on aeglase kliirensiga aine, vereplasma keskmise anti-Xa kliirensiga 0,74 l/h pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) 6-tunnist intravenoosset infusiooni.
Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset subkutaanset manustamist kuni 7 tundi pärast korduvat manustamist.
Aktiivsete fragmentide renaalne kliirens on ligikaudu 10% manustatud annusest ning neerude kaudu eritub aktiivsete ja mitteaktiivsete fragmentidena kokku 40% annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad
Populatsioonifarmakokineetika analaüüsi põhjal ei erine normaalse neerufunktsiooni korral naatriumenoksapariini farmakokineetiline profiil eakatel isikutel nooremate omast. Neerufunktsioon nõrgeneb vananedes, mistõttu võib naatriumenoksapariini eliminatsioon eakatel patsientidel olla aeglasem (vt lõik 4.4).

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

Neerukahjustus
Tasakaalukontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel. Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist subkutaanselt üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab tasakaalukontsentratsiooni 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 tasakaalukontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist subkutaanselt üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt lõik 4.4).

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

Kehakaal
Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30…48 kg/m^2) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on subkutaanse manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

Kui manustati kehakaalule mittekohandatud annust, leiti, et pärast 4000 RÜ (40 mg) ühekordset manustamist subkutaanselt 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/ööpäevas 13 nädalat ning subkutaanse ja intravenoosse toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäevas 26 nädalat ei leitud lisaks naatriumenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvalnähtude kohta.

Naatriumenoksapariinil puudus mutageenne toime *in vitro* katsetes, k.a Amesi test ja hiire lümfoomiraku 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/ööpäevas subkutaanses loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Subkutaanse annuse kuni 20 mg/kg/ööpäevas korral puudus naatriumenoksapariinil toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele ja reproduktiivsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Subkutaanne süstimine
Mitte segada teiste ravimpreparaatidega.

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

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimpreparaatidega, välja arvatud nendega, mida on nimetatud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril kuni 25 °C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Säilitustingimuste kohta pärast esmast avamist ja ravimpreparaadi lahjendamist vt lõiku 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml lahust läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud kummist süstekorgi ja valge alumiiniumist ning plastist korgiga kartongkarbis.

Pakendis on 1 või 5 viaali 10 ml sisuga.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süsteveega (vt lõik 4.2)

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Hiina Rahvavabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varssavi
Poola

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 1, 2, 6, 10, 20, 50 või 90 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (0,2 ml) sisaldab 2000 RÜ (20 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 süstel
2 süstlit
6 süstlit
10 süstlit
20 süstlit
50 süstlit
2 nõelakaitsega süstlit
6 nõelakaitsega süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
20 nõelakaitsega süstlit
50 nõelakaitsega süstlit
90 nõelakaitsega süstlit
6 manuaalse nõelakaitsega süstlit
10 manuaalse nõelakaitsega süstlit
20 manuaalse nõelakaitsega süstlit
2 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit
6 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/021
EU/1/16/1132/001
EU/1/16/1132/033
EU/1/16/1132/002
EU/1/16/1132/064
EU/1/16/1132/011
EU/1/16/1132/034
EU/1/16/1132/012
EU/1/16/1132/023
EU/1/16/1132/065
EU/1/16/1132/051
EU/1/16/1132/085
EU/1/16/1132/090
EU/1/16/1132/095
EU/1/16/1132/053
EU/1/16/1132/054
EU/1/16/1132/117

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 või 90 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (0,4 ml) sisaldab 4000 RÜ (40 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

2 süstlit
5 süstlit
6 süstlit
10 süstlit
20 süstlit
30 süstlit
50 süstlit
2 nõelakaitsega süstlit
5 nõelakaitsega süstlit
6 nõelakaitsega süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
20 nõelakaitsega süstlit
30 nõelakaitsega süstlit
50 nõelakaitsega süstlit
90 nõelakaitsega süstlit
2 manuaalse nõelakaitsega süstlit
6 manuaalse nõelakaitsega süstlit
10 manuaalse nõelakaitsega süstlit
20 manuaalse nõelakaitsega süstlit
50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
2 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit
6 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/003
EU/1/16/1132/066
EU/1/16/1132/035
EU/1/16/1132/004
EU/1/16/1132/116
EU/1/16/1132/043
EU/1/16/1132/068
EU/1/16/1132/013
EU/1/16/1132/067
EU/1/16/1132/036
EU/1/16/1132/014
EU/1/16/1132/024
EU/1/16/1132/044
EU/1/16/1132/025
EU/1/16/1132/052
EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/086
EU/1/16/1132/091
EU/1/16/1132/097

EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (0,6 ml) sisaldab 6000 RÜ (60 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

2 süstlit
6 süstlit
10 süstlit
12 süstlit
20 süstlit
24 süstlit
30 süstlit
50 süstlit
2 nõelakaitsega süstlit
6 nõelakaitsega süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
12 nõelakaitsega süstlit
20 nõelakaitsega süstlit
24 nõelakaitsega süstlit
30 nõelakaitsega süstlit
50 nõelakaitsega süstlit
6 manuaalse nõelakaitsega süstlit
10 manuaalse nõelakaitsega süstlit
12 manuaalse nõelakaitsega süstlit
20 manuaalse nõelakaitsega süstlit
24 manuaalse nõelakaitsega süstlit
50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
2 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit
10 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.

Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100

EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (0,8 ml) sisaldab 8000 RÜ (80 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

2 süstlit
6 süstlit
10 süstlit
12 süstlit
20 süstlit
24 süstlit
30 süstlit
50 süstlit
2 nõelakaitsega süstlit
6 nõelakaitsega süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
12 nõelakaitsega süstlit
20 nõelakaitsega süstlit
24 nõelakaitsega süstlit
30 nõelakaitsega süstlit
50 nõelakaitsega süstlit
6 manuaalse nõelakaitsega süstlit
10 manuaalse nõelakaitsega süstlit
12 manuaalse nõelakaitsega süstlit
20 manuaalse nõelakaitsega süstlit
24 manuaalse nõelakaitsega süstlit
50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
2 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit
10 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.

Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103
EU/1/16/1132/104

EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 või 90 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (1 ml) sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

2 süstlit
6 süstlit
10 süstlit
12 süstlit
20 süstlit
24 süstlit
30 süstlit
50 süstlit
90 süstlit
2 nõelakaitsega süstlit
6 nõelakaitsega süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
12 nõelakaitsega süstlit
20 nõelakaitsega süstlit
24 nõelakaitsega süstlit
30 nõelakaitsega süstlit
50 nõelakaitsega süstlit
6 manuaalse nõelakaitsega süstlit
10 manuaalse nõelakaitsega süstlit
12 manuaalse nõelakaitsega süstlit
20 manuaalse nõelakaitsega süstlit
24 manuaalse nõelakaitsega süstlit
50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
2 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit
10 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094

EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 10 000RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 2, 10 või 30 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 12000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (0,8 ml) sisaldab 12000 RÜ (120 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 süstlit
10 süstlit
30 süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
30 nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/069
EU/1/16/1132/076
EU/1/16/1132/075
EU/1/16/1132/077
EU/1/16/1132/073

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 12000 RÜ (120 mg)/0,8 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 12000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 12000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
subkutaanselt, intravenoosselt, kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (pakendid 2, 10 või 30 süstlit)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel (1 ml) sisaldab 15 000 RÜ (150 mg) naatriumenoksapariini

3. ABIAINED

Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 süstlit
10 süstlit
30 süstlit
10 nõelakaitsega süstlit
30 nõelakaitsega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 8 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 15 000 RÜ (150 mg)/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

SÜSTEL

6. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Techdow

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. PARTII NUMBER

10. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus süstlis
naatriumenoksapariin
subkutaanselt, intravenoosselt, kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP MITMEANNUSELINE MAHUTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 10 000 RÜ-d (100 mg) naatriumenoksapariini.
Iga viaal (3 ml) sisaldab 30 000 RÜ (300 mg) naatriumenoksapariini.

3. ABIAINED

Bensüülalkohol (lisateabe saamiseks vt infolehte)
Süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Mitmeannuselise viaali sisu tuleb ära kasutada 28 päeva jooksul pärast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/071

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

MITMEANNUSELISED MAHUTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii number:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP MITMEANNUSELINE MAHUTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 10 000 RÜ-d (100 mg) naatriumenoksapariini.
Iga viaal (5 ml) sisaldab 50 000 RÜ (500 mg) naatriumenoksapariini.

3. ABIAINED

Bensüülalkohol (lisateabe saamiseks vt infolehte)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Mitmeannuselise viaali sisu tuleb ära kasutada 28 päeva jooksul pärast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/072

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

MITMEANNUSELISED MAHUTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii number:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP MITMEANNUSELINE MAHUTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inhixa 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 10 000 RÜ-d (100 mg) naatriumenoksapariini.
Iga viaal (10 ml) sisaldab 100 000 RÜ (1000 mg) naatriumenoksapariini.

3. ABIAINED

Bensüülalkohol (lisateabe saamiseks vt infolehte)
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne, intravenoosne.
Kehaväline (dialüüsiringes).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Mitmeannuselise viaali sisu tuleb ära kasutada 28 päeva jooksul pärast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Inhixa 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

MITMEANNUSELISED MAHUTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inhixa 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin
s.c., i.v., kehaväline

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii number:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Inhixa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inhixa kasutamist
3. Kuidas Inhixat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inhixat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Inhixa ja milleks seda kasutatakse

Inhixa sisaldab toimeainet nimetusega naatriumenoksapariin, mis on madalmolekulaarne hepariin.

Inhixa toimib kahel viisil:
1) peatab olemasolevate trombide suurenemise. See aitab teie organismil neid lõhustada ja peatada teile kahju tekitamise;
2) takistab trombide teket teie veres.

Inhixa võib kasutada:
- teie veres olevate trombide raviks;
- trombide tekke takistamiseks veres järgnevates olukordades:
  - enne ja pärast operatsiooni,
  - kui teil on äge haigus ja teie liikuvus on piiratud;
  - kui teil on esinenud vähist tingitud trombi, et vältida edasiste trombide teket;
  - kui teil on ebastabiilne stenokardia (seisund, mil teie süda ei saa piisavalt verd);
  - pärast südameinfarkti;
- trombide tekke takistamiseks teie dialüüsiaparaadi voolikus (kasutatakse raske neeruhaigusega inimestel).

2. Mida on vaja teada enne Inhixa kasutamist

Inhixat ei tohi kasutada
- Kui olete naatriumenoksapariini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergianähud on muuhulgas lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte-, näo-, kõri- või keeleturse.

- Kui olete hepariini või teiste madalmolekulaarsete hepariinide nagu nadropariin, tinsapariin või dalteparin suhtes allergiline.
- Kui teil on olnud hepariinile reaktsioon, mis põhjustas hüübimisega seotud vererakkude (vereliistakute) järsu vähenemise - seda reaktsiooni nimetatakse hepariini esilekutsutud trombotsütopeeniaks - eelneval 100 päeva jooksul või teie veres on enoksapariini vastased antikehad.
- Kui teil on tugev veritsus või kõrge veritsusriskiga seisund (nagu maohaavand, hiljutine aju- või silmade operatsioon), k.a. hiljutine ajuverejooksuga insult.
- Kui te kasutate Inhixa teie kehas olevate trombide raviks ja järgmise 24 tunni jooksul on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon.

Hoiatused ja ettevatusabinõud
Inhixa **ei tohi kasutada vaheldumisi** teiste madalmolekulaarsete hepariinide gruppi kuuluvate ravimitega. Seda seetõttu, et need ei ole täpselt ühesugused ning nende aktiivsus ja kasutusjuhised on erinevad.

Rääkige oma arsti või apteekriga enne Inhixa kasutamist, kui:
- teil on kunagi olnud reaktsioon hepariinile, mis on põhjustanud teie vereliistakute arvu järsu vähenemise,
- teile on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon (vt „Operatsioonid ja anesteetikumid“): tuleb arvestada viivitusega Inhixa kasutamise ja selle protseduuri vahel,
- teile on paigaldatud südameklapp,
- teil on endokardiit (südame sisekestapõletik),
- teil on olnud maohaavand,
- teil on hiljuti olnud insult,
- teil on kõrge vererõhk,
- teil on suhkurtõbi või suhkurtõvest tingitud probleemid silmade veresoontega (nimetatakse diabeetiliseks retinopaatiaks),
- teil on hiljuti olnud silmade- või ajuoperatsioon,
- olete eakas (vanem kui 65 aastat) ja eriti, kui olete vanem kui 75 aastat,
- teil on probleeme neerudega,
- teil on probleeme maksaga,
- te olete ala- või ülekaaluline,
- teie vere kaaliumisisaldus on kõrge (seda saab kontrollida vereanalüüsiga),
- kasutate hetkel veritsust mõjutavaid ravimeid (vt allpool lõik – „Muud ravimid ja Inhixa“).

Enne selle ravimi manustamise alustamist ja kasutamise käigus teatud ajavahemike järel võidakse teile teha **vereanalüüse** kontrollimaks verehüübimisega seotud rakkude (vereliistakute) ja kaaliumi sisaldust veres.

Lapsed ja noorukid
Inhixa ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ega noorukitel hinnatud.

Muud ravimid ja Inhixa
Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.
- Varfariin – teine antikoagulantravim, kasutatakse vere vedeldamiseks,
- Atsetüülsalitsüülhape (samuti tuntud kui aspiriin), klopidogreel või teised ravimid, mis peatavad veres trombide teket (vt ka lõiku 3 – „Antikoagulantravi muutmine“),
- Dekstraani süstid – kasutatakse vere asendajana,
- Ibuprofeen, diklofenak, ketorolak või teised ravimid, mida tuntakse mittesteroidsete põletikuvastaste ainetena ja kasutatakse valu ning turse raviks artriidi ja teiste haigusseisundite korral,
- Prednisoloon, deksametasoon või teised ravimid, mida kasutatakse astma, reumatoidartriidi ja teiste haigusseisundite raviks,
- Vere kaaliumisisaldust tõstvad ravimid nagu kaaliumisoolad, vedelikku väljutavad ravimid, mõned südameprobleemide ravimid.

Operatsioonid ja anesteetikumid
Kui teil seisab ees seljaajuvedeliku proovi võtmine või operatsioon, mille käigus kasutatakse epiduraal- või spinaalanesteesiat, rääkige oma arstile, et kasutate Inhixat. Vt lõik „Ärge kasutage Inhixat“. Samuti rääkige oma arstile, kui teil on probleeme selgrooga või teil on kunagi teostatud lülisamba operatsioon.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
Kui te olete rase ja teil on mehaaniline südameklapp, ei tohi te seda ravimit kasutada, kuna teil võib olla suurenenud risk trombide tekkeks. Teie arst peab teiega sel teemal nõu.

Kui te imetate või kavatsete imetada, peate enne ravimi kasutamist oma arstiga nõu pidama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Inhixa ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemiste võimet.

Jälgitavus

On oluline, et teie kasutatava Inhixa partiinumber üles märgitakse. Seega kirjutage üles iga kord, kui saate uue paki Inhixat, vastav kuupäev ja partii number (leitav pakendil pärast märget „Partii nr:“) ning hoidke seda teavet kindlas kohas.

Inhixa sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Inhixat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi saamine
- Tavaliselt manustab teile Inhixat arst või õde. Põhjuseks on see, et seda tuleb süstida.
- Kui lähete koju, võib olla vajalik jätkata Inhixa kasutamist ja manustada seda ise (vt allolevaid juhiseid, kuidas seda teha).
- Inhixat manustatakse tavaliselt naha alla süstides (subkutaanselt).
- Inhixat võib manustada süstina veeni (intravenoosselt) pärast teatud tüüpi infarkti või operatsiooni.
- Inhixat võib lisada dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse.

Ärge süstige Inhixat lihasesse.

Kui palju ravimit teile manustatakse
- Teie arst otsustab, kui palju Inhixat teile määrata. Annus sõltub kasutamise põhjusest.
- Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem Inhixa annus.

1. Teie veres olevate trombide (verehüüvete) ravi
   - Tavaline annus on 150 RÜ (1,5 mg/kg) teie kehakaalu iga kilogrammi kohta igas ööpäevas või 100 RÜ (1 mg) teie kehakaalu iga kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas.
   - Teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

2. Veres trombide tekke takistamiseks järgnevates olukordades
   - ❖ *Operatsioon või piiratud liikuvuse periood haiguse tõttu*
     - Annus sõltub sellest, kui tõenäoline on trombide teke. Teile manustatakse 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) Inhixat igas ööpäevas.
     - Kui lähete operatsioonile, siis esimene süst tehakse teile tavaliselt 2 tundi või 12 tundi enne operatsiooni.
     - Kui teie liikuvus on haiguse tõttu piiratud, manustatakse tavaliselt 4000 RÜ (40 mg) Inhixat igas ööpäevas.
     - Teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

   - ❖ *Pärast südameinfarkti*

Inhixa võib kasutada kahte eri tüüpi infarkti korral, mida nimetatakse STEMI (ST-elevatsiooniga müokardi infarkt) või NSTEMI (ST-elevatsioonita müokardi infarkt). Teile manustatava Inhixa annus sõltub teie vanusest ja sellest, milline südameinfarkt teil oli.

NSTEMI tüüpi infarkt:
- tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- tavaliselt palub arst teil lisaks võtta atsetüülsalitsüülhapet (aspiriini),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete alla 75-aastane:
- alustusannus 3000 RÜ (30 mg) Inhixat manustatakse teile veenisisese süstina,
- samal ajal manustatakse Inhixa nahaaluse süstina (subkutaanne süst). Tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- tavaliselt palub arst teil lisaks võtta atsetüülsalitsüülhapet (aspiriini),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete 75-aastane või vanem:
- tavaline annus on 75 RÜ (0,75 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- esimese kahe süstiga manustatud maksimaalne Inhixa annus on 7500 RÜ (75 mg).
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

Patsientidele, kellele teostatakse protseduur, mida nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks:
sõltuvalt sellest, millal viimati Inhixat manustati , võib teie arst enne perkutaanset koronaarinterventsiooni otsustada manustada Inhixa lisaannuse. See tehakse veenisisese süstina.

3. Teie dialüüsiaparaadi voolikutes trombide tekke takistamine
   - tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta,
   - Inhixa lisatakse dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse. Annuse toime on tavaliselt piisav 4-tunniseks seansiks. Siiski võib arst vajadusel manustada järgneva annuse 50 RÜ kuni 100 RÜ/kg (0,5...1 mg/kg) kehakaalu iga kilogrammi kohta.

<u>Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida</u>
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.

- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

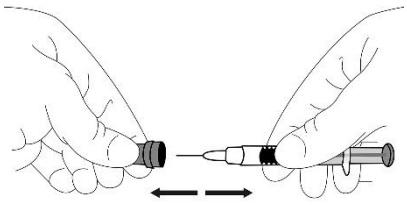
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

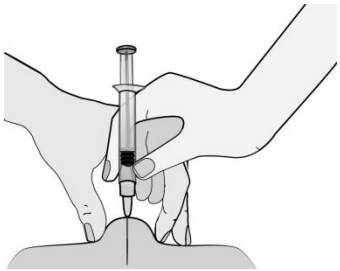


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat nõelakaitsega süstliga ise süstida
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

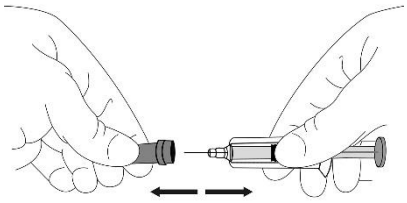
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

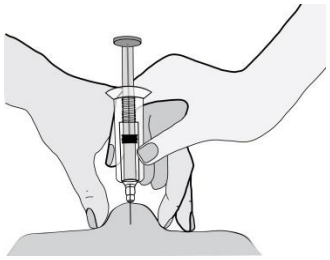


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

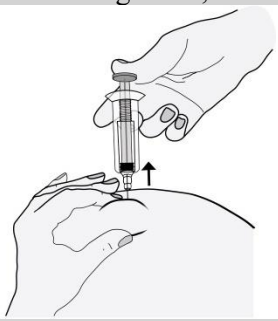
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

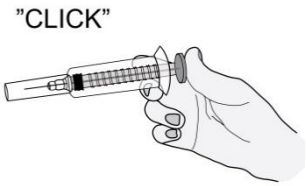
9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstla kolvile. Nõela kaitseseade on plastsilinder, mis aktiveeritakse automaatselt ja katab nõela täielikult.

KLÕPSATUS



11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat UltraSafe Passive nõelakaitsega süstliga ise süstida
Teie süstel on varustatud UltraSafe Passive'i nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest. Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

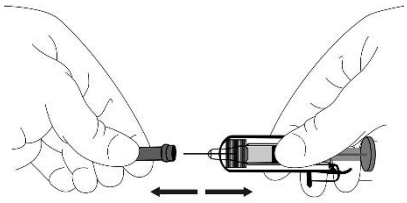
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

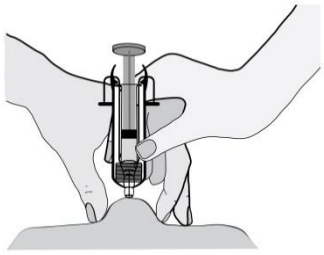


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

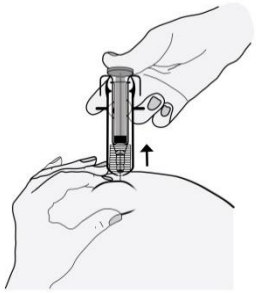
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Vabastage kolb ja laske süstlil vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustunud.

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri junedamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega süstliga ise süstida
Teie süstel on varustatud manuaalselt aktiveeritava nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist

- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui lahuse välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

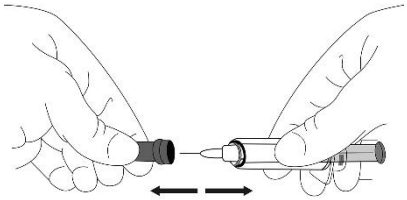
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

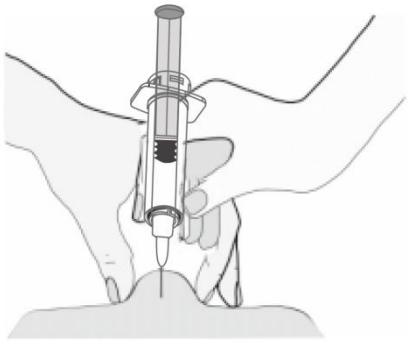


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.

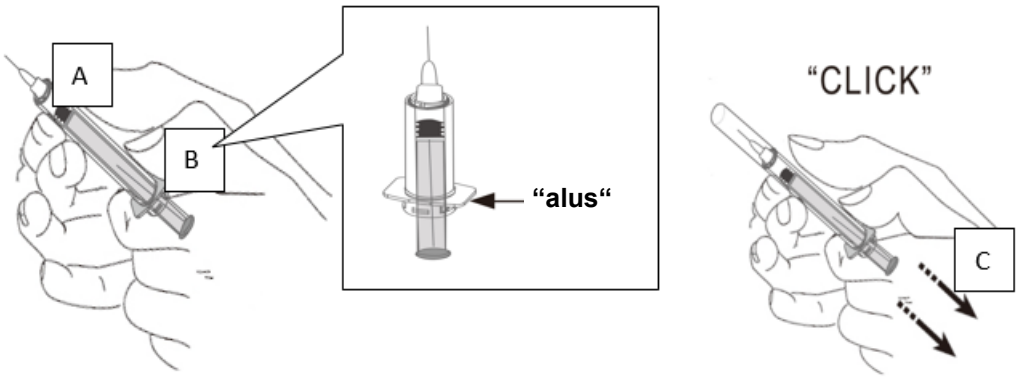


8) Vajutage kolb põidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Hoidke süstli tuubi kindlalt ühe käega (A). Hoidke teise käega kinni süstli alusest, „tiibadest“ (B) ja tõmmake alust, kuni kuulete klõpsatust (C). Nüüd on kasutatud nõel täielikult kaitstud.



11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Antikoagulantravi muutmine

- *Üleminek Inhixalt verevedeldajatele nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin)*

Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR-iks ja ütleb teile, millal on kohane lõpetada ravi Inhixaga.

- *Üleminek verevedeldajatelt nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin) Inhixale*
  Lõpetage K-vitamiini antagonistide kasutamine. Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR-iks, ja ütleb teile, millal on kohane alustada ravi Inhixaga.

- *Üleminek Inhixalt ravile suukaudsete otseste antikogulantidega (nt apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan)*
  Lõpetage Inhixa kasutamine. Alustage suukaudse otsese antikoagulantide manustamist 0...2 tundi enne seda, kui oleksite saanud järgmise süsti, edasi jätkake tavalisel moel.

- *Üleminek ravilt suukaudsete otseste antikogulantidega Inhixale (ja seotud nimed)*
  Lõpetage suukaudse otsese antikoagulandi võtmine. Ärge alustage ravi Inhixaga, kuni viimasest suukaudse otsese antikoagulandi annusest on möödunud 12 tundi.

Kui manustasite Inhixat rohkem, kui ette nähtud
Kui te arvate, et manustasite liiga palju või liiga vähe Inhixat, rääkige sellest kohe oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, isegi kui teil ei ole probleemseid nähte. Kui laps süstib võib neelab kogemata Inhixat, viige ta viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustasite Inhixat kasutada
Kui olete annuse süstimise unustanud, tehke seda niipea, kui teile meelde tuleb. Ärge süstige endale samal päeval kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Päeviku pidamine aitab vältida annuste vahele jätmist.

Kui te lõpetate Inhixa kasutamise
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga või meditsiiniõega. On oluline jätkata Inhixa süstimist, kuni teie arst otsustab ravi peatada. Kui te lõpetate ravimi manustamise, võib tekkida tromb, mis võib olla väga ohtlik.

4. Kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teisedki antikoagulantravimid (verehüübivust vähendavad ravimid) võib Inhixa põhjustada veritsusi, mis võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud. Mõnel juhul ei pruugi veritsus olla ilmne.

Kui te kogete mistahes veritsust, mis ei peatu ise või te kogete liigse veritsuse nähte (ebatavaline nõrkus, väsimus, kahvatus, peapööritus, peavalu või seletamatu turse), konsulteerige viivitamatult oma arstiga.
Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta teie ravimit.

Lõpetage Inhixa kasutamine ja rääkige arsti või meditsiiniõega kohe, kui teil on raske allergilise reaktsiooni nähte (nagu hingamisraskused, huulte, suu, kurgu või silmade turse).

Lõpetage enoksapariini kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui täheldate mõnda alljärgnevatest sümptomitest.
- Punetav, ketendav laialtlevinud lööve nahaaluste muhukeste ja villidega, millega kaasneb palavik Üldjuhul tekivad ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomid ravi alguses.

Rääkige otsekohe oma arstiga,
- kui teil on mingeid märke veresoone ummistumisest trombi tõttu, näiteks

- kramplik valu, punetus, kuumatunne või turse ühel jalal – need on süvaveeni tromboosi sümptomid;
- õhupuudus, valu rinnus, nõrkemine või veriköha – need on kopsuarteri trombemboolia sümptomid;

- kui teil on valus lööve või tumepunased täpid naha all, mis ei lähe neile vajutades ära;

Teie arst võib paluda teil teha vereanalüüse, et kontrollida trombotsüütide arvu.

Võimalike kõrvaltoimete üldine loetelu

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
- veritsus,
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
- teil tekib tavapärasest kergemini verevalumeid; selle põhjuseks võib olla trombotsüütide vähesus veres,
- roosad laigud teie nahal; need ilmuvad suurema tõenäosusega Inhixa süstimise piirkonnas,
- nahalööve (nõgestõbi, urtikaaria),
- sügelev punetav nahk,
- verevalumid või valu süstekohal,
- vähenenud vere punaliblede arv,
- kõrge vereliistakute arv veres,
- peavalu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
- äge tugev peavalu; see võib olla ajuverejooksu märk,
- hellus ja turse maos; teil võib olla maoverejooks,
- suur punane ebaregulaarse kujuga nahakahjustus koos villidega või ilma,
- nahaärritus (paikne ärritus),
- naha või silmade kollasus ja uriini värvi tumenemine; see võib viidata maksaprobleemidele.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- raske allergiline reaktsioon; sümptomid võivad sisaldada: lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, kõri või keeleturse,
- vere kaaliumisisalduse suurenemine; see on tõenäolisem inimestel, kel on neerudega probleeme või diabeet; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- vere valgevereliblede ehk eosinofiilide arvu suurenemine; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- juuste väljalangemine,
- osteoporoos (seisund, mil teie on suurem tõenäosus luumurdudeks) pärast pikaajalist kasutamist,
- surin, tuimus ja lihasnõrkus (eriti madalamates kehaosades), kui teil on olnud spinaalpunktsioon või spinaalanesteesia,
- kadunud kontroll põie või soole üle (te ei saa kontrollida, mil peate minema WC-sse),
- kõva mass või muhk süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Inhixat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg

viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Pärast lahjendamist tuleb lahus ära kasutada 8 tunni jooksul.

Juhul kui lahuse välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.

Inhixa süstlid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb ära visata.
Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Inhixa sisaldab
- Toimeaine on naatriumenoksapariin.
  Iga ml sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini.
  Iga 0,2 ml süstel sisaldab 2000 RÜ (20 mg) naatriumenoksapariini.
  Iga 0,4 ml süstel sisaldab 4000 RÜ (40 mg) naatriumenoksapariini.
  Iga 0,6 ml süstel sisaldab 6000 RÜ (60 mg) naatriumenoksapariini.
  Iga 0,8 ml süstel sisaldab 8000 RÜ (80 mg) naatriumenoksapariini.
  Iga 1,0 ml süstel sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini.
- Teine koostisosa on süstevesi.

Kuidas Inhixa välja näeb ja pakendi sisu
Inhixa 2000 RÜ (20 mg) on 0,2 ml lahust läbipaistvas värvitus:
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on sinist värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse

Tarnitakse pakendites:
- 1 süstal voi 2, 6, 10, 20, 50 süstlit
- 2, 6, 10, 20, 50 või 90 nõelakaitsega süstlit
- 6, 10 või 20 manuaalse nõelakaitsega süstlit
- 2 või 6 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

Inhixa 4000 RÜ (40 mg) on 0,4 ml lahust läbipaistvas värvitus
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on kollast värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat-kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse.

Tarnitakse pakendites:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 või 50 süstlit
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 või 90 nõelakaitsega süstlit
- 2, 6, 10, 20 või 50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
- 2 või 6 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

Inhixa 6000 RÜ (60 mg) on 0,6 ml lahust läbipaistvas värvitus
- I tüüpi neutraalsest klaasist ja mõõtkavaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on oranži värvi polüpropüleenist

kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist ja mõõtkavaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat-kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse.

Tarnitakse pakendites:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 nõelakaitsega süstlit
- 6, 10, 12, 20, 24 või 50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
- 2 või 10 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

Inhixa 8000 RÜ (80 mg) on 0,8 ml lahust läbipaistvas värvitus
- I tüüpi neutraalsest klaasist ja mõõtkavaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on punast värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist ja mõõtkavaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat-kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive nõelakaitse

Tarnitakse pakendites:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 süstlit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 nõelakaitsega süstlit
- 6, 10, 12, 20, 24 või 50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
- 2 või 10 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

Inhixa 10 000 RÜ (100 mg) on 1,0 ml lahust läbipaistvas värvitus
- I tüüpi neutraalsest klaasist ja mõõtkavaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on musta värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse või käsitsi nõelakaitse; või
- I tüüpi neutraalsest klaasist ja mõõtkavaga süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on valge polükarbonaat-kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla UltraSafe Passive'i nõelakaitse

Tarnitakse pakendites:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 või 90 süstlit
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 või 50 nõelakaitsega süstlit
- 6, 10, 12, 20, 24 või 50 manuaalse nõelakaitsega süstlit
- 2 või 10 UltraSafe Passive nõelakaitsega süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

Tootja
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varssavi
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd. +356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Inhixa 12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus
Inhixa 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus
naatriumenoksapariin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Inhixa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inhixa kasutamist
3. Kuidas Inhixat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inhixat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Inhixa ja milleks seda kasutatakse

Inhixa sisaldab toimeainet nimetusega naatriumenoksapariin, mis on madalmolekulaarne hepariin.

Inhixa toimib kahel viisil:
1) peatab olemasolevate trombide (soonesiseste verehüüvete) suurenemise. See aitab teie organismil neid lõhustada ja peatada teile kahju tekitamise;
2) takistab trombide teket teie veres.

Inhixat võib kasutada:
- teie veres olevate trombide raviks;
- trombide tekke takistamiseks järgnevates olukordades:
  - enne ja pärast operatsiooni,
  - kui teil on äge haigus ja teie liikuvus on piiratud;
  - kui teil on esinenud vähist tingitud trombi, et vältida edasiste trombide teket;
  - kui teil on ebastabiilne stenokardia (seisund, mil teie süda ei saa piisavalt verd);
  - pärast südameinfarkti;
- trombide tekke takistamiseks teie dialüüsiaparaadi voolikus (kasutatakse raske neeruhaigusega inimestel).

2. Mida on vaja teada enne Inhixa kasutamist

Inhixat ei tohi kasutada
- kui olete naatriumenoksapariini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergianähud on muuhulgas lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte-, näo-, kõri- või keeleturse.
- kui olete hepariini või teiste madalmolekulaarsete hepariinide nt nadropariin, tinsapariin või dalteparin suhtes allergiline.
- kui teil on olnud hepariinile reaktsioon, mis põhjustas hüübimisega seotud vererakkude (vereliistakute) järsu vähenemise - seda reaktsiooni nimetatakse hepariini esilekutsutud

trombotsütopeeniaks - eelneval 100 päeva jooksul või teie veres on enoksapariini vastased antikehad.
- kui teil on tugev veritsus või kõrge veritsusriskiga seisund (nt maohaavand, hiljutine aju- või silmade operatsioon), k.a. hiljutine ajuverejooksuga insult.
- kui te kasutate Inhixat teie kehas olevate trombide raviks ja järgmise 24 tunni jooksul on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon.

Hoiatused ja ettevatusabinõud
Inhixat ei tohi kasutada vaheldumisi teiste madalmolekulaarsete hepariinide gruppi kuuluvate ravimitega, sest need ei ole täpselt ühesugused ning nende aktiivsus ja kasutusjuhised on erinevad.

Rääkige oma arsti või apteekriga enne Inhixa kasutamist, kui:
- teil on kunagi olnud reaktsioon hepariinile, mis on põhjustanud teie vereliistakute arvu järsu vähenemise,
- teile on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon (vt „Operatsioonid ja anesteetikumid“): tuleb arvestada viivitusega Inhixa kasutamise ja selle protseduuri vahel,
- teile on paigaldatud südameklapp,
- teil on endokardiit (südame sisekestapõletik),
- teil on olnud maohaavand,
- teil on hiljuti olnud insult,
- teil on kõrge vererõhk,
- teil on suhkurtõbi või suhkurtõvest tingitud probleemid silmade veresoontega (nimetatakse diabeetiliseks retinopaatiaks),
- teil on hiljuti olnud silmade- või ajuoperatsioon,
- olete eakas (vanem kui 65 aastat) ja eriti, kui olete vanem kui 75 aastat,
- teil on probleeme neerudega,
- teil on probleeme maksaga,
- te olete ala- või ülekaaluline,
- teie vere kaaliumisisaldus on kõrge (seda saab kontrollida vereanalüüsiga),
- kasutate hetkel veritsust mõjutavaid ravimeid (vt allpool lõik – „Muud ravimid ja Inhixa“).

Enne selle ravimi manustamise alustamist ja kasutamise käigus teatud ajavahemike järel võidakse teile teha vereanalüüse kontrollimaks verehüübimisega seotud rakkude (vereliistakute) ja kaaliumi sisaldust veres.

Lapsed ja noorukid
Inhixa ohutust ja efektiivsust lastel ega noorukitel ei ole hinnatud.

Muud ravimid ja Inhixa
Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.
- Varfariin – teine antikoagulantravim, mida kasutatakse vere vedeldamiseks,
- Atsetüülsalitsüülhape (samuti tuntud kui aspiriin), klopidogreel või teised ravimid, mis peatavad veres trombide teket (vt ka lõiku 3 – „Antikoagulantravi muutmine“),
- Dekstraani süstid – kasutatakse vere asendajana,
- Ibuprofeen, diklofenak, ketorolak või teised ravimid, mida tuntakse mittesteroidsete põletikuvastaste ainetena ja kasutatakse valu ning turse raviks artriidi ja teiste haigusseisundite korral,
- Prednisoloon, deksametasoon või teised ravimid, mida kasutatakse astma, reumatoidartriidi ja teiste haigusseisundite raviks,
- Vere kaaliumisisaldust tõstvad ravimid nagu kaaliumisoolad, vedelikku väljutavad ravimid (diureetikumid), mõned südameprobleemide ravimid.

Operatsioonid ja anesteetikumid
Kui teil seisab ees seljaajuvedeliku proovi võtmine või operatsioon, mille käigus kasutatakse epiduraal- või spinaalanesteesiat, rääkige oma arstile, et kasutate Inhixa. Vt lõik “Ärge kasutage

Inhixa". Samuti rääkige oma arstile, kui teil on probleeme selgrooga või teil on kunagi teostatud lülisamba operatsioon.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
Kui te olete rase ja teil on mehaaniline südameklapp, ei tohi te seda ravimit kasutada, kuna teil võib olla suurenenud risk trombide tekkeks. Teie arst peab teiega sel teemal nõu.

Kui te imetate või kavatsete imetada, peate enne ravimi kasutamist oma arstiga nõu pidama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Inhixa ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemiste võimet.

Jälgitavus
On oluline, et teie kasutatava Inhixa partiinumber üles märgitakse. Seega kirjutage üles iga kord, kui saate uue paki Inhixat, vastav kuupäev ja partii number (leitav pakendil pärast märget „Partii nr:") ning hoidke seda teavet kindlas kohas.

Inhixa sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Inhixat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi saamine
- Tavaliselt manustab teile Inhixat arst või meditsiiniõde. Põhjuseks on see, et seda tuleb süstida.
- Kui lähete koju, võib olla vajalik jätkata Inhixa kasutamist ja manustada seda ise (vt allolevaid juhiseid, kuidas seda teha).
- Inhixat manustatakse tavaliselt naha alla süstides (subkutaanselt).
- Inhixat võib manustada süstina veeni (intravenoosselt) pärast teatud tüüpi infarkti või operatsiooni.
- Inhixa võib lisada dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse.

Ärge süstige Inhixat lihasesse.

Kui palju ravimit teile manustatakse
- Teie arst otsustab, kui palju Inhixat teile määrata. Annus sõltub kasutamise põhjusest.
- Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem Inhixa annus.

1. Teie veres olevate trombide (verehüüvete) ravi
   - Tavaline annus on 150 RÜ (1,5 mg/kg) teie kehakaalu iga kilogrammi kohta igas ööpäevas või 100 RÜ (1 mg) teie kehakaalu iga kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas.
   - Teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

2. Veres trombide tekke takistamiseks järgnevates olukordades
   - ❖ *Operatsioon või piiratud liikuvuse periood haiguse tõttu*
     - Annus sõltub sellest, kui tõenäoline on trombide teke. Teile manustatakse 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) Inhixa igas ööpäevas.
     - Kui lähete operatsioonile, siis esimene süst tehakse teile tavaliselt 2 tundi või 12 tundi enne operatsiooni.
     - Kui teie liikuvus on haiguse tõttu piiratud, manustatakse tavaliselt 4000 RÜ (40 mg) Inhixa igas ööpäevas.

Teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

❖ *Pärast südameinfarkti*

Inhixat võib kasutada kahte eri tüüpi infarkti korral, mida nimetatakse STEMI (ST-elevatsiooniga müokardi infarkt) või NSTEMI (ST-elevatsioonita müokardi infarkt). Teile manustatava Inhixa annus sõltub teie vanusest ja sellest, milline südameinfarkt teil oli.

NSTEMI tüüpi infarkt:
- tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- tavaliselt palub arst teil lisaks võtta atsetüülsalitsüülhapet (aspiriin),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete alla 75-aastane:
- alustusannus 3000 RÜ (30 mg) Inhixat manustatakse teile veenisisese süstina,
- samal ajal manustatakse Inhixa nahaaluse süstina (subkutaanne süst). Tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- tavaliselt palub arst teil lisaks võtta atsetüülsalitsüülhapet (aspiriin),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete 75-aastane või vanem:
- tavaline annus on 75 RÜ (0,75 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- esimese kahe süstiga manustatud maksimaalne Inhixa annus on 7500 RÜ (75 mg).
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

Patsientidele, kellele teostatakse protseduur, mida nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks:
sõltuvalt sellest, millal viimati Inhixat manustati, võib teie arst enne perkutaanset koronaarinterventsiooni otsustada manustada Inhixa lisaannuse. See tehakse veenisisese süstina.

3. Teie dialüüsiaparaadi voolikutes trombide tekke takistamine
   - tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta,
   - Inhixa lisatakse dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse. Annuse toime on tavaliselt piisav 4-tunniseks seansiks. Siiski võib arst vajadusel manustada järgneva annuse 50 RÜ kuni 100 RÜ/kg (0,5...1 mg/kg) kehakaalu iga kilogrammi kohta.

<u>Kuidas Inhixat nõelakaitseta süstliga ise süstida</u>
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised

1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.

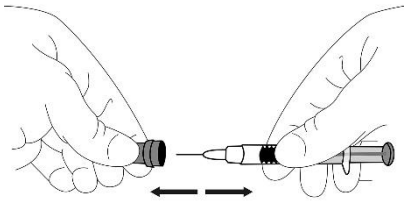
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.

3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakaitse ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

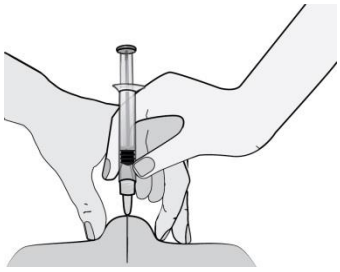


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna seevõib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb pöidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja.

Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Kuidas Inhixat nõelakaitsega süstliga ise süstida
Teie süstel on varustatud nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.
Kui suudate endale ise seda ravimit süstida, näitab arst või meditsiiniõde teile, kuidas seda teha. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole vastavat väljaõpet saanud. Kui te pole kindel, kuidas toimida, pidage viivitamatult nõu oma arsti või meditsiiniõega.
Naha alla õigesti süstimine (nn subkutaanne süst) aitab vähendada valu ja verevalumite teket süstekohal.

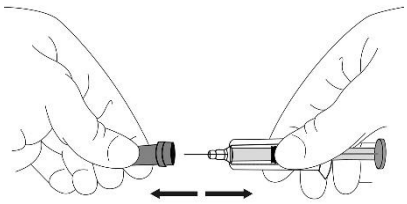
Enne Inhixa isesüstimist
- Kontrollige ravimi aegumiskuupäeva. Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.
- Veenduge, et süstel on kahjustamata ja selles olev vedelik on läbipaistev. Vastasel juhul võtke teine süstel.
- Juhul, kui ravimi välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.
- Veenduge, et teate, kui palju ravimit endale süstida.
- Kontrollige, et viimane süste ei põhjustanud punetust, muutusi nahavärvis, turseid, immitsemist ja et süstekoht ei ole valulik. Vastasel juhul rääkige oma arsti või meditsiiniõega.
- Otsustage, kuhu ravimit süstida. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole. Seda ravimit tuleb süstida kõhunaha alla, aga mitte liiga naba lähedusse ega armkoesse (neist vähemalt 5 cm kaugusele).
- Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Inhixa isesüstimise juhised
1) Peske oma käed ja süstitav piirkond seebi ja veega. Kuivatage need.
2) Istuge või lamage mugavas asendis, mis võimaldab lõdvestumist. Veenduge, et näete süstekohta. Parim on süstida lamamistoolil, tugitoolis või patjadega kaetud voodis.
3) Valige süstekoht kõhu paremal või vasemal poolel. See peab jääma vähemalt 5 cm kaugusele nabast, suunaga külje poole.

Pidage meeles! Jätke süstekoha ja naba või olemasolevate armide või verevalumite vahele vähemalt 5 cm. Süstekohta tuleb iga kord vahetada, süstides kord kõhu paremale, kord vasemale poole, sõltuvalt viimasest süstekohast.

4) Eemaldage süstlit sisaldav plastpakend karbist. Avage pakend ja eemaldage süstel.

5) Tõmmake nõelakate ettevaatlikult nõelalt maha. Visake kate ära. Süstel on eelnevalt täidetud ja kasutusvalmis.

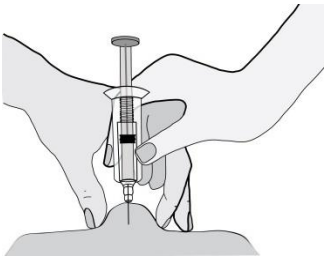


Ärge vajutage enne süstimist kolvile, et eemaldada õhumulle. Õhumulle ei tohi eemaldada, kuna see võib põhjustada ravimi kadu. Pärast katte eemaldamist ärge laske nõelal millegi vastu puutuda. Sellega tagate nõela steriilsuse.

6) Hoidke süstlit käes, millega kirjutate (nagu pliiatsit), ja teise käega pigistage puhastatud kõhunahk nahavoldi moodustamiseks õrnalt nimetissõrme ja pöidla vahele.

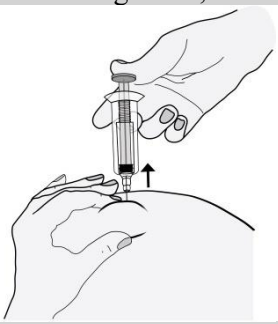
Veenduge, **et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.**

7) Hoidke süstlit nii, et nõel on suunaga alla (vertikaalselt 90º nurga alla). Sisestage nõel kogupikkuses nahasse.



8) Vajutage kolb põidlaga alla. Seega süstite ravimi kõhupiirkonna rasvkoesse. Veenduge, et hoiate nahavoldist kogu süstimise ajal.

9) Eemaldage nõel, tõmmates see otse välja. Ärge lõpetage kolvi surumist!



Verevalumite ennetamiseks ärge hõõruge süstekohta pärast süstimise lõpetamist.

10) **V**ajutage tugevasti süstli kolvile. Nõela kaitseseade on plastsilinder, mis aktiveerub automaatselt ja katab nõela täielikult.

KLÕPSATUS

11) Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse. Sulgege konteinerikaas kindlalt ja asetage konteiner laste eest kättesaamatusse kohta.

Kui konteiner saab täis, hävitage see vastavalt arsti või apteekri juhendamisele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.

Antikoagulantravi muutmine

- *Üleminek Inhixalt (ja seotud nimed) verevedeldajatele nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin)*
  Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR-iks, ja ütleb teile, millal on kohane lõpetada ravi Inhixaga.

– *Üleminek verevedeldajatelt nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin) Inhixale*
Lõpetage K-vitamiini antagonistide kasutamine. Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR-iks, ja ütleb teile, millal on kohane alustada ravi Inhixaga (ja seotud nimed).

– *Üleminek Inhixalt ravile suukaudsete otseste antikogulantidega (apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan)*
Lõpetage Inhixa kasutamine. Alustage suukaudse otsese antikoagulantide manustamist 0...2 tundi enne seda, kui oleksite saanud järgmise Inhixa süsti, edasi jätkake tavalisel moel.

– *Üleminek ravilt suukaudsete otseste antikogulantidega Inhixale*
Lõpetage suukaudse otsese antikoagulandi võtmine. Ärge alustage ravi Inhixaga, kuni viimasest suukaudse otsese antikoagulandi annusest on möödunud 12 tundi.

Kui manustasite Inhixat rohkem, kui ette nähtud
Kui te arvate, et manustasite liiga palju või liiga vähe Inhixat, rääkige sellest kohe oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, isegi kui teil ei ole probleemseid nähte. Kui laps süstib võib neelab kogemata Inhixat, viige ta viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustasite Inhixat kasutada
Kui olete annuse süstimise unustanud, tehke seda niipea, kui teile meelde tuleb. Ärge süstige endale samal päeval kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Päeviku pidamine aitab vältida annuste vahele jätmist.

Kui te lõpetate Inhixa kasutamise
Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga või meditsiiniõega. On oluline jätkata Inhixa süstimist, kuni teie arst otsustab ravi peatada. Kui te lõpetate ravimi manustamise, võib tekkida tromb, mis võib olla väga ohtlik.

4. Kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid võib see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teisedki antikoagulandid (verehüübivust vähendavad ravimid) võib Inhixa põhjustada veritsusi, mis võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud. Mõnel juhul ei pruugi veritsus olla ilmne.

Kui te kogete mistahes veritsust, mis ei peatu ise või te kogete liigse veritsuse nähte (ebatavaline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu või seletamatu turse), konsulteerige viivitamatult oma arstiga.
Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta teie ravimit.

Lõpetage Inhixa kasutamine ja rääkige arsti või meditsiiniõega kohe, kui teil on raske allergilise reaktsiooni nähte (nagu hingamisraskused, huulte, suu, kurgu või silmade turse).

Lõpetage enoksapariini kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui täheldate mõnda alljärgnevatest sümptomitest.
- Punetav, ketendav laialtlevinud lööve nahaaluste muhukeste ja villidega, millega kaasneb palavik Üldjuhul tekivad ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomid ravi alguses.

Rääkige kohe oma arstiga:
- kui teil on mingeid märke veresoone ummistumisest trombi tõttu, näiteks
  - kramplik valu, punetus, kuumatunne või turse ühel jalal – need on süvaveeni tromboosi sümptomid;
  - õhupuudus, valu rinnus, nõrkemine või veriköha – need on kopsuarteri trombemboolia sümptomid;
- kui teil on valus lööve või tumepunased täpid naha all, mis ei lähe neile vajutades ära;

Teie arst võib paluda teil teha vereanalüüse, et kontrollida trombotsüütide arvu.

Võimalike kõrvaltoimete üldine loetelu
Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
- veritsus,
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
- teil tekib tavapärasest kergemini verevalumeid; selle põhjuseks võib olla trombotsüütide vähesus veres,
- roosad laigud teie nahal; need ilmuvad suurema tõenäosusega Inhixa süstimise piirkonnas,
- nahalööve (nõgestõbi, urtikaaria),
- sügelev punetav nahk,
- verevalumid või valu süstekohal,
- vähenenud vere punaliblede arv,
- kõrge vereliistakute arv veres,
- peavalu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
- äge tugev peavalu; see võib olla ajuverejooksu märk,
- hellus ja turse maos; teil võib olla maoverejooks,
- suur punane ebaregulaarse kujuga nahakahjustus koos villidega või ilma,
- nahaärritus (paikne ärritus),
- naha või silmade kollasus ja uriini värvi tumenemine; see võib olla maksaprobleem.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- raske allergiline reaktsioon; sümptomid võivad sisaldada järgmist: lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, kõri või keeleturse,
- vere kaaliumisisalduse suurenemine; see on tõenäolisem inimestel, kel on neerudega probleeme või diabeet; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- valgevereliblede ehk eosinofiilide arvu suurenemine; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- juuste väljalangemine,
- osteoporoos (seisund, mil teie on suurem tõenäosus luumurdudeks) pärast pikaajalist kasutamist,
- surin, tuimus ja lihasnõrkus (eriti madalamates kehaosades), kui teil on olnud spinaalpunktsioon või spinaalanesteesia,
- kadunud kontroll põie või soole üle (te ei saa kontrollida, mil peate minema WC-sse),
- kõva mass või muhk süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Inhixat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Pärast lahjendamist tuleb lahus ära kasutada 8 tunni jooksul.

Juhul kui lahuse välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.

Inhixa süstlid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb ära visata.
Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Inhixa sisaldab
- Toimeaine on naatriumenoksapariin.
  Üks ml sisaldab 15 000 RÜ (150 mg) naatriumenoksapariini.
  Üks 0,8 ml süstel sisaldab 12000 RÜ (120 mg) naatriumenoksapariini.
  Üks 1 ml süstel sisaldab 15 000 RÜ (150 mg) naatriumenoksapariini.
- Teine koostisosa on süstevesi.

Kuidas Inhixa välja näeb ja pakendi sisu
Inhixa 12 000 RÜ (120 mg) on 0,8 ml lahust läbipaistvas värvitus:
I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on lillat värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse.

Tarnitakse pakendites:
- 2, 10 või 30 süstlit
- 10 või 30 nõelakaitsega süstlit

Inhixa 15 000 RÜ (150 mg) on 1 ml lahust läbipaistvas värvitus
I tüüpi neutraalsest klaasist süstla silindris, millele on kinnitatud nõel ja klorobutüülkummist punnkorgiga suletud nõelakate ning millel on tumesinist värvi polüpropüleenist kolvivars. Süstlal võib täiendavalt olla nõelakaitse.

Tarnitakse pakendites:
- 2, 10 või 30 süstlit
- 10 või 30 nõelakaitsega süstlit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

Tootja
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varssavi
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd +356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Inhixa 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
Inhixa 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
Inhixa 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus mitmeannuselises mahutis
naatriumenoksapariin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Inhixa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inhixa kasutamist
3. Kuidas Inhixat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inhixat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Inhixa ja milleks seda kasutatakse

Inhixa sisaldab toimeainet nimetusega naatriumenoksapariin, mis on madalmolekulaarne hepariin.

Inhixa toimib kahel viisil:
1) peatab olemasolevate trombide (soonesiseste verehüüvete) suurenemise. See aitab teie organismil neid lõhustada ja peatada teile kahju tekitamise;
2) takistab trombide teket teie veres.

Inhixat võib kasutada:
- teie veres olevate trombide raviks;
- trombide tekke takistamiseks järgnevates olukordades:
  - enne ja pärast operatsiooni,
  - kui teil on äge haigus ja teie liikuvus on piiratud;
  - kui teil on esinenud vähist tingitud trombi, et vältida edasiste trombide teket;
  - kui teil on ebastabiilne stenokardia (seisund, mil teie süda ei saa piisavalt verd);
  - pärast südameinfarkti;
  - trombide tekke takistamiseks teie dialüüsiaparaadi voolikus (kasutatakse raske neeruhaigusega inimestel).

2. Mida on vaja teada enne Inhixa kasutamist

Inhixat ei tohi kasutada
- kui olete naatriumenoksapariini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergianähud on muuhulgas lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte-, näo-, kõri- või keeleturse;
- kui olete hepariini või teiste madalmolekulaarsete hepariinide nt nadropariin, tinsapariin või dalteparin suhtes allergiline;

- kui teil on olnud hepariinile reaktsioon, mis põhjustas hüübimisega seotud vererakkude (vereliistakute) järsu vähenemise - seda reaktsiooni nimetatakse hepariini esilekutsutud trombotsütopeeniaks - eelneval 100 päeva jooksul või teie veres on enoksapariini vastased antikehad;
- kui teil on tugev veritsus või kõrge veritsusriskiga seisund (nt maohaavand, hiljutine aju- või silmade operatsioon), k.a. hiljutine ajuverejooksuga insult;
- kui te kasutate Inhixat teie kehas olevate trombide raviks ja järgmise 24 tunni jooksul on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon;
- kui patsiendiks on enneaegne või kuni kuuvanune beebi, kuna esineb tõsiste toksilisusnähtude, sh ebaloomuliku hingamise („õhupuudussündroomi“) oht.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Inhixat ei tohi kasutada vaheldumisi teiste madalmolekulaarsete hepariinide gruppi kuuluvate ravimitega, sest need ei ole täpselt ühesugused ning nende aktiivsus ja kasutusjuhised on erinevad.

Rääkige oma arsti või apteekriga enne Inhixa kasutamist, kui:
- teil on kunagi olnud reaktsioon hepariinile, mis on põhjustanud teie vereliistakute arvu järsu vähenemise,
- teile on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon (vt „Operatsioonid ja anesteetikumid“): tuleb arvestada viivitusega Inhixa kasutamise ja selle protseduuri vahel,
- teile on paigaldatud südameklapp,
- teil on endokardiit (südame sisekestapõletik),
- teil on olnud maohaavand,
- teil on hiljuti olnud insult,
- teil on kõrge vererõhk,
- teil on suhkurtõbi või suhkurtõvest tingitud probleemid silmade veresoontega (nimetatakse diabeetiliseks retinopaatiaks),
- teil on hiljuti olnud silmade- või ajuoperatsioon,
- olete eakas (vanem kui 65 aastat) ja eriti, kui olete vanem kui 75 aastat,
- teil on probleeme neerudega,
- teil on probleeme maksaga,
- te olete ala- või ülekaaluline,
- teie vere kaaliumisisaldus on kõrge (seda saab kontrollida vereanalüüsiga),
- kasutate hetkel veritsust mõjutavaid ravimeid (vt allpool lõiku „Muud ravimid ja Inhixa“).

Enne selle ravimi manustamise alustamist ja kasutamise käigus teatud ajavahemike järel võidakse teile teha vereanalüüse kontrollimaks verehüübimisega seotud rakkude (vereliistakute) ja kaaliumi sisaldust veres.

Lapsed ja noorukid
Inhixa ohutust ja efektiivsust lastel ega noorukitel ei ole hinnatud.

Muud ravimid ja Inhixa
Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.
- Varfariin – teine antikoagulant, mida kasutatakse vere vedeldamiseks,
- Atsetüülsalitsüülhape (samuti tuntud kui aspiriin), klopidogreel või teised ravimid, mis peatavad veres trombide teket (vt ka lõiku 3 – „Antikoagulantravi muutmine“),
- Dekstraani süstid – kasutatakse vere asendajana,
- Ibuprofeen, diklofenak, ketorolak või teised ravimid, mida tuntakse mittesteroidsete põletikuvastaste ainetena ja kasutatakse valu ning turse raviks artriidi ja teiste haigusseisundite korral,
- Prednisoloon, deksametasoon või teised ravimid, mida kasutatakse astma, reumatoidartriidi ja teiste haigusseisundite raviks,
- Vere kaaliumisisaldust tõstvad ravimid nagu kaaliumisoolad, vedelikku väljutavad ravimid (diureetikumid), mõned südameprobleemide ravimid.

Operatsioonid ja anesteetikumid
Kui teil seisab ees seljaajuvedeliku proovi võtmine või operatsioon, mille käigus kasutatakse epiduraal- või spinaalanesteesiat, rääkige oma arstile, et kasutate Inhixa. Vt „Inhixat ei tohi kasutada“. Samuti rääkige oma arstile, kui teil on probleeme selgrooga või teil on kunagi teostatud lülisamba operatsioon.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
Kui te olete rase ja teil on mehaaniline südameklapp, ei tohi te seda ravimit kasutada, kuna teil võib olla suurenenud risk trombide tekkeks. Teie arst peab teiega sel teemal nõu.

Kui te imetate või kavatsete imetada, peate enne ravimi kasutamist oma arstiga nõu pidama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Inhixa ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemiste võimet.

Jälgitavus

On oluline, et teie kasutatava Inhixa partiinumber üles märgitakse. Seega kirjutage üles iga kord, kui saate uue paki Inhixat, vastav kuupäev ja partii number (leitav pakendil pärast märget „Partii nr:“) ning hoidke seda teavet kindlas kohas.

Inhixa sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Inhixa sisaldab bensüülalkoholi
Inhixa sisaldab bensüülalkoholi (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml, 150 mg/10 ml). Bensüülalkohol võib tekitada allergilist reaktsiooni.

Bensüülalkoholi on väikelaste puhul seostatud tõsiste kõrvaltoimete, sh hingamisprobleemide (nimetusega „õhupuudussündroom“) ohuga.

Ärge kasutage seda oma (kuni nelja nädala vanusele) vastsündinule, kui teie arst seda just ei soovita. Ärge kasutage (nooremate kui kolmeaastaste) väikelaste peal kauem kui nädal, kui seda ei soovita just teie arst või apteeker.

Kui teil on maksa- või neeruhaigus või kui olete rase või imetate, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt. Nõu tuleb küsida, kuna suured kogused bensüülalkoholi võivad teie kehas kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid (nimetusega „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Inhixat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi saamine
- Tavaliselt manustab teile Inhixat arst või meditsiiniõde. Põhjuseks on see, et seda tuleb süstida.
- Kui lähete koju, võib olla vajalik jätkata Inhixa kasutamist ja manustada seda ise (vt allolevaid juhiseid, kuidas seda teha).
- Inhixat manustatakse tavaliselt naha alla süstides (subkutaanselt).
- Inhixat võib manustada süstina veeni (intravenoosselt) pärast teatud tüüpi infarkti või operatsiooni.
- Inhixat võib lisada dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse.

Ärge süstige Inhixat lihasesse.

Kui palju ravimit teile manustatakse

- Teie arst otsustab, kui palju Inhixat teile määrata. Annus sõltub kasutamise põhjusest.
- Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem Inhixa annus.

1. Teie veres olevate trombide (verehüüvete) ravi
   - Tavaline annus on 150 RÜ (1,5 mg/kg) teie kehakaalu iga kilogrammi kohta igas ööpäevas või 100 RÜ (1 mg) teie kehakaalu iga kilogrammi kohta kaks korda ööpäevas.
   - Teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

2. Veres trombide tekke takistamiseks järgnevates olukordades
   - ❖ *Operatsioon või piiratud liikuvuse periood haiguse tõttu*
     - Annus sõltub sellest, kui tõenäoline on trombide teke. Teile manustatakse 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) Inhixa igas ööpäevas.
     - Kui lähete operatsioonile, siis esimene süst tehakse teile tavaliselt 2 tundi või 12 tundi enne operatsiooni.
     - Kui teie liikuvus on haiguse tõttu piiratud, manustatakse tavaliselt 4000 RÜ (40 mg) Inhixat igas ööpäevas.
     - Teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

   - ❖ *Pärast südameinfarkti*

Inhixat võib kasutada kahte eri tüüpi infarkti korral, mida nimetatakse STEMI (ST-elevatsiooniga müokardi infarkt) või NSTEMI (ST-elevatsioonita müokardi infarkt). Teile manustatava Inhixa annus sõltub teie vanusest ja sellest, milline südameinfarkt teil oli.

NSTEMI tüüpi infarkt:
- tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- tavaliselt palub arst teil lisaks võtta atsetüülsalitsüülhapet (aspiriin),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete alla 75-aastane:
- alustusannus 3000 RÜ (30 mg) Inhixat manustatakse teile veenisisese süstina,
- samal ajal manustatakse Inhixat nahaaluse süstina (subkutaanne süst). Tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- tavaliselt palub arst teil lisaks võtta atsetüülsalitsüülhapet (aspiriin),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete 75-aastane või vanem:
- tavaline annus on 75 RÜ (0,75 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta iga 12 tunni järel,
- esimese kahe süstiga manustatud maksimaalne Inhixa annus on 7500 RÜ (75 mg),
- teie arst otsustab, kui kaua peab Inhixat kasutama.

Patsientidele, kellele teostatakse protseduur, mida nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks:
sõltuvalt sellest, millal viimati Inhixat manustati, võib teie arst enne perkutaanset koronaarinterventsiooni otsustada manustada Inhixa lisaannuse. See tehakse veenisisese süstina.

3. Teie dialüüsiaparaadi voolikutes trombide tekke takistamine
   - tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta,
   - Inhixa lisatakse dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse. Annuse toime on tavaliselt piisav 4-tunniseks seansiks. Siiski võib arst vajadusel manustada järgneva annuse 50 RÜ kuni 100 RÜ/kg (0,5...1 mg/kg) kehakaalu iga kilogrammi kohta.

Antikoagulantravi muutmine

Üleminek Inhixalt verevedeldajatele nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin)
Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR-iks, ja ütleb teile, millal on kohane lõpetada ravi Inhixaga.

Üleminek verevedeldajatelt nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin) Inhixale
Lõpetage K-vitamiini antagonistide kasutamine. Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR-iks, ja ütleb teile, millal on kohane alustada ravi Inhixaga.

Üleminek Inhixalt ravile suukaudsete otseste antikogulantidega (apiksabaan, dabigatraan, edoksabaan, rivaroksabaan)
Lõpetage Inhixa võtmine. Alustage suukaudse otsese antikoagulandi manustamist 0...2 tundi enne seda, kui oleksite saanud järgmise Inhixa süsti, edasi jätkake tavalisel moel.

Üleminek suukaudsete otseste antikogulantidega ravilt Inhixale
Lõpetage suukaudse otsese antikoagulandi võtmine. Ärge alustage ravi Inhixaga, kuni viimasest suukaudse otsese antikoagulandi annusest on möödunud 12 tundi.

Kui manustate Inhixat rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et manustasite liiga palju või liiga vähe Inhixat, rääkige sellest kohe oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, isegi kui teil ei ole probleemseid nähte. Kui laps süstib võib neelab kogemata Inhixat, viige ta viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustasite Inhixat kasutada

Kui olete annuse süstimise unustanud, tehke seda niipea, kui teile meelde tuleb. Ärge süstige endale samal päeval kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Päeviku pidamine aitab vältida annuste vahele jätmist.

Kui te lõpetate Inhixa kasutamise

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga või meditsiiniõega. On oluline jätkata Inhixa süstimist, kuni teie arst otsustab ravi peatada. Kui te lõpetate ravimi manustamise, võib tekkida tromb, mis võib olla väga ohtlik.

4. Kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid võib see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu teisedki *antikogulandid* (verehüübivust vähendavad ravimid) võib Inhixa põhjustada veritsusi, mis võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud. Mõnel juhul ei pruugi veritsus olla ilmne.

Kui te kogete mistahes veritsust, mis ei peatu ise või te kogete liigse veritsuse nähte (ebatavaline nõrkus, väsimus, kahvatus, pearinglus, peavalu või seletamatu turse), konsulteerige viivitamatult oma arstiga.
Teie arst võib otsustada teid tähelepanelikumalt jälgida või muuta teie ravimit.

Lõpetage Inhixa kasutamine ja rääkige arsti või meditsiiniõega kohe, kui teil on raske allergilise reaktsiooni nähte (nagu hingamisraskused, huulte, suu, kurgu või silmade turse).

Lõpetage enoksapariini kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui täheldate mõnda alljärgnevatest sümptomitest.

- Punetav, ketendav laialtlevinud lööve nahaaluste muhukeste ja villidega, millega kaasneb palavik Üldjuhul tekivad ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomid ravi alguses.

Rääkige kohe oma arstiga:

- kui teil on mingeid märke veresoone ummistumisest trombi tõttu, näiteks
  - kramplik valu, punetus, kuumatunne või turse ühel jalal – need on süvaveeni tromboosi sümptomid;
  - õhupuudus, valu rinnus, nõrkemine või veriköha – need on kopsuarteri trombemboolia sümptomid;
- kui teil on valus lööve või tumepunased täpid naha all, mis ei lähe neile vajutades ära.

Teie arst võib paluda teil teha vereanalüüse, et kontrollida trombotsüütide arvu.

Võimalike kõrvaltoimete üldine loetelu

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
- veritsus,
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
- teil tekib tavapärasest kergemini verevalumeid; selle põhjuseks võib olla trombotsüütide vähesus veres,
- roosad laigud teie nahal; need ilmuvad suurema tõenäosusega Inhixa süstimise piirkonnas,
- nahalööve (nõgestõbi, urtikaaria),
- sügelev punetav nahk,
- verevalumid või valu süstekohal,
- vähenenud vere punaliblede arv,
- kõrge vereliistakute arv veres,
- peavalu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
- äkiline tugev peavalu; see võib olla ajuverejooksu märk,
- hellus ja turse maos; teil võib olla maoverejooks,
- suur punane ebaregulaarse kujuga nahakahjustus koos villidega või ilma,
- nahaärritus (paikne ärritus),
- naha või silmade kollasus ja uriini värvi tumenemine; see võib olla maksaprobleem.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- raske allergiline reaktsioon; sümptomid võivad sisaldada järgmist: lööve, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, kõri või keeleturse,
- vere kaaliumisisalduse suurenemine; see on tõenäolisem inimestel, kel on neerudega probleeme või diabeet; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- vere valgeliblede ehk eosinofiilide arvu suurenemine; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- juuste väljalangemine,
- osteoporoos (seisund, mil teie on suurem tõenäosus luumurdudeks) pärast pikaajalist kasutamist,
- surin, tuimus ja lihasnõrkus (eriti madalamates kehaosades), kui teil on olnud spinaalpunktsioon või spinaalanesteesia,
- kadunud kontroll põie või soole üle (te ei saa kontrollida, mil peate minema WC-sse),
- kõva mass või muhk süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Inhixat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast avamist

Keemilist ja füüsilist püsivust kasutamisel on näidatud 28 päeva jooksul 25 °C juures.
Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes võib avatud toodet säilitada kuni 28 päeva temperatuuril, mis jääb alla 25 °C. Muude säilitusaegade ja -tingimuste eest kasutamise ajal vastutab kasutaja.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega

Keemilist ja füüsilist püsivust kasutamisel on näidatud 8 tunni jooksul 25 °C juures.
Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet kasutada kohe, kui just lahjendamise meetod ei takista mikroobse saastumise ohtu. Kui toodet ei kasutata kohe, vastutab kasutamisaegse säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Juhul kui lahuse välimuses on mis tahes muutuseid, ei tohi seda ravimit kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada.
Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Inhixa sisaldab
- Toimeaine on naatriumenoksapariin.
  Iga ml sisaldab 10 000 RÜ-d (100 mg) naatriumenoksapariini.
  Üks viaal (3,0 ml) sisaldab 30 000 RÜ-d (300 mg) naatriumenoksapariini.
  Üks viaal (5,0 ml) sisaldab 50 000 RÜ-d (500 mg) naatriumenoksapariini.
  Üks viaal (10,0 ml) sisaldab 100 000 RÜ-d (1000 mg) naatriumenoksapariini.
- Teised koostisosad on bensüülakohol (vt lõik 2) ja süstevesi.

Kuidas Inhixa välja näeb ja pakendi sisu
3 ml lahust läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud kummist süstekorgi ja valge alumiiniumist ning plastist korgiga ja mis asub kartongkarbis.

Tarnitakse pakendites:
- 1 viaal

5 ml lahust läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud kummist süstekorgi ja halli alumiiniumist ning plastist korgiga ja mis asub kartongkarbis.

Tarnitakse pakendites:
- 5 viaali pakendis

10 ml lahust läbipaistvas värvitus I tüüpi klaasist viaalis, mis on suletud kummist süstekorgi ja valge alumiiniumist ning plastist korgiga kartongkarbis.

Tarnitakse pakendites:
- 1 ja 5 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Zuidplein 28, Tower 1, Level 3 (Unit 5)
1077 XV Amsterdam
Holland

Tootja
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varssavi
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd. +356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.