

### **III LISA**

#### **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

### 10 000 RÜ/ml (100 mg/ml) süstelahus:

- LOVENOX (ja seotud nimed) 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus
  
- LOVENOX (ja seotud nimed) 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus

### 15 000 RÜ/ml (150 mg/ml) süstelahus:

- LOVENOX (ja seotud nimed) 12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus
- LOVENOX (ja seotud nimed) 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

#### Süstlid:

*2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml*

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

*4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml*

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

*6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml*

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

*8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml*

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

*10 000 RÜ (100 mg)/1,0 ml*

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

#### Ampullid:

*10 000 RÜ (100 mg)/1,0 ml*

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

#### Mitmeannuselised viaalid:

*30 000 RÜ (300 mg)/3 ml*

Üks viaal sisaldab naatriumenoksapariini 30 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 300 mg) + 45 mg bensüülalkoholi 3,0 ml süstevees.

50 000 RÜ (500 mg)/5 ml

Üks vial sisaldab naatriumenoksapariini 50 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 500 mg) + 75 mg bensüülalkoholi 5,0 ml süstevees.

100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml

Üks vial sisaldab naatriumenoksapariini 100 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 1000 mg) + 150 mg bensüülalkoholi 10,0 ml süstevees.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): bensüülalkohol.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

15 000 RÜ/ml (150 mg/ml) süstelahus

Süstlid:

12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml

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

15 000 RÜ (150 mg)/1 ml

Iga süstel sisaldab naatriumenoksapariini 15 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 150 mg) 1,0 ml süstevees.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

[Täidetakse riiklikult]

### 3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

LOVENOX (ja seotud nimed) 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;
- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal;
- äge koronaarsündroom:
  - ebastabiilse stenokradia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
  - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentooset 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 eelstatult 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“).

*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*

- Soovitav annus ebastabiilse stenokardia ja NSTEMI raviks 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 raviks on soovitatav naatriumenoksapariini annus ühekordse intravenoosse boolusena 3000 RÜ (30 mg) ja lisaks 100 RÜ/kg (1 mg/kg) subkutaanselt, millele järgneb 100 RÜ/kg (1 mg/kg) manustatuna subkutaanselt iga 12 tunni järel (maksimaalselt 10 000 RÜ (100 mg) iga esimese kahe subkutaanse annuse kohta). Vastunäidustuste puudumisel tuleb kaasvalt määrata kohane ravi antiagregantidega, nt atsetüülsalitsüülhapet (75...325 mg üks kord ööpäevas) suu kaudu. Soovitav ravikestus on 8 päeva või haiglast väljakirjutamine (ükskõik kumb saabub esimesena). Naatriumenoksapariini tuleb manustada 15 minutit enne ja 30 minutit pärast (fibriin-spetsiifilist või mitte-fibriin-spetsiifilist) trombolüütilist ravi.
  - $\geq 75$ -aastaste patsientidele annustamiseks vt lõik 4.2 „Eakad”.
  - Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral ei ole naatriumenoksapariini täiendav annus vajalik, kui viimane subkutaanne manustamine toimus vähem kui 8 tundi enne ballooni laiendamist. Kui viimane subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne ballooni laiendamist, tuleb intravenoosse boolusena manustada 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg) naatriumenoksapariini.

#### *Lapsed*

Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud.

#### *Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi*

LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab bensüülalkoholi ja ei tohi kasutada ajalistel ja enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.3).

#### *Eakad*

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

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

Annustamine 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.
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

LOVENOX'i (ja seotud nimed) ei tohi manustada intramuskulaarselt.

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

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

Ühekordne süstel on valmis koheseks kasutamiseks.

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

Manustada tuleb vaheldumisi vasakule ja paremale anterolateraalssesse või posterolateraalssesse kõhupiirkonda.

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

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 füsioloogilise või glükoosilahusega. Naatriumenoksapariini võib ohutult manustada koos 0,9% füsioloogilise lahuse või 5% glükoosilahusega.

- Esmane 3000 RÜ (30 mg) boolus

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

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

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

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

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

Pärast lahjendatud lahuse valmistamist saab süstitava koguse arvutada kasutades järgnevat valemit:  
[lahjendatud lahuse kogus (ml) = patsiendi kaal (kg) x 0,1] või allolevat tabelit. Lahjendatud 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	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 lumbaalpunksiooni korral annustamine

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

- *Profülaktikaks kasutatavad annused*

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

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

Patsientidel, 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 kõrge veritsusriskiga seisund, k.a. hiljutine hemorraagiline insult, seedetrakti haavand, kõrge veritsusriskiga maligne kasvaja, hiljutine aju-, seljaaju- või silmakirurgia, teadaolev või kahtlustatav söögitoru vaariks, arteriovenoosne malformatsioon, vaskulaarne aneurüsm või suur intraspinaalne või intratserebraalne vaskulaarne hälve;
- spinaal- või epiduraalanesteesia või lokaalne anesteesia, kui naatriumenoksapariini on kasutatud raviks eelneva 24 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

#### *Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi*

- ülitundlikkus bensüülalkoholi suhtes;
- bensüülalkoholi sisalduse tõttu (vt lõik 6.1) ei tohi naatriumenoksapariini mitmeannuselise viaali ravimvormi kasutada ajalistel või enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.4 ja 4.6).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### • *Üldised*

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

- *Hepariinist tingitud trombotsütopeenia (>100 päeva)*

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

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

- *Trombotsüütide arvu 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 soovitatav trombotsüütide arvu määramine enne naatriumenoksapariiniga ravi alustamist ja seejärel regulaarselt ravi jooksul.

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

- *Hemorraagia*

Nagu teiste antikoagulantide kasutamisel, võib veritsus tekkida mistahes kohas. Veritsuse ilmnemisel tuleb uurida selle põhjust ja rakendada asjakohast ravi.

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

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

- *Laboriuuringud*

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

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

- *Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon*

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

Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsiooni ja naatriumenoksapariini samaaegsel kasutamisel on teatatud neuraksaalse hematoomi juhtudest, mis on põhjustanud pikaajalise või püsiva halvatus. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Taoliste juhtude risk on kõrgem operatsioonijärgselt epiduraalkateetrite kasutamisel koos kaasuva ravina hemostaasi mõjutavate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA)

kasutamisel, traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral või patsientidel, kel on anamneesis lülisamba kirurgia või lülisamba deformatsioon.

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

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

- *Nahanekroos ja naha vaskuliit*

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

- *Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid*

Ebastabiilse stenokrdia, ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) ja ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) ravi käigus vaskulaarsete invasiivsete tegevuste järgse veritsusriski vähendamiseks tuleb täpselt kinni pidada naatriumenoksapariini annustamisintervallist. Pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni on tähtis saavutada punkteerimise kohas hemostaas. Kanüüli võib kohe eemaldada, kui kasutatakse sulgemisseadet. Juhul kui kasutatakse manuaalset kompressioonmeetodit, tuleb kanüül eemaldada 6 tundi pärast naatriumenoksapariini viimast intravenoosset või subkutaanset süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuri paika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustumise nähtude osas.

- *Äge infektsioosne endokardiit*

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

- *Südameklapi mehaaniline protees*

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

- *Rasedad südameklapi mehaanilise proteesiga*

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

- *Eakad*

Eakatel ei ole profülaktiliste annuste kasutamisel täheldatud suuremat soodumust veritsusele. Raviannuste kasutamisel võib eakatel patsientidel (eriti 80-aastastel ja vanematel) olla kõrgem veritsustüsistuste risk. Soovitatav on tähelepanelik kliiniline jälgimine ja üle 75-aastastel võib ST-elevatsiooniga 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 trombite 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).

- *Madal kehakaal*

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

- *Rasvunud patsiendid*

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida trombemboolia nähtude ja sümptomite osas.

- *Hüperkaleemia*

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

- *Jälgitavus*

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

### **Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi**

- *Bensüülalkohol*

Säilitusainena bensüülalkoholi sisaldavate ravimite manustamist vastsündinutele on seostatud surmava õhupuudussündroomiga (vt lõik 4.3). Bensüülalkohol võib samuti põhjustada toksilisi ja anafülaktilisi reaktsioone imikutel ja kuni 3-aastastel lastel.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Kaasuv ravi ei ole soovitatav

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

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

Need ained hõlmavad selliseid ravimeid, nagu:

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

### Kaasuv ravi ettevaatusega

Koos naatriumenoksapariiniga võib ettevaatusega manustada järgnevaid ravimeid.

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

- *kaaliumi taset suurendavad ravimid*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasvalt manustada hoolikal kliinilisel ja laboratoorsel jälgimisel (vt 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 enoksapariin läbib platsentat minimaalselt.

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

Naatriumenoksapariini kasutavaid rasedaid tuleb tähelepanelikult jälgida veritsuse või ülemäärase antikogulatsiooni tunnuste osas ja neid tuleb hoiatada verejooksu ohust. Üldiselt näitavad andmed, et rasedatel ei ole tõendeid verejooksu, trombotsütoopenia 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).

### Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi

Bensüülalkohol võib läbida platsentat, sestap on soovitatav kasutada bensüülalkoholi mittesisaldavat ravimvormi.

### 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. LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 käsitlemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

##### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

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

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired:*

- sage: verejooks, hemorraagiline aneemia\*, 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 reaktsioon, k.a šokk\*.

##### *Närvisüsteemi häired:*

- sage: peavalu\*.

##### *Vaskulaarsed häired:*

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

### Maksa ja sapiteede häired:

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

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

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

### Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused:

- 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  $\geq 2$  g/dl või osutus vajalikuks verekomponentide 2 või enama ühiku ülekandele. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmned järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

<sup>a</sup>: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.



## Trombotsütopeenia ja trombotsütoos

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

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

### Lapsed

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

### Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi:

Säilitusainena bensüülalkoholi sisaldavate ravimite manustamist vastsündinutele on seostatud surmava õhupuudussündroomiga (vt lõik 4.3).

Bensüülalkohol võib samuti põhjustada toksilisi ja anafülaktilisi reaktsioone imikutel ja kuni 3 aasta vanustel lastel (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Nähud ja sümptomid

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

### Ravi

Hüübimisvastast toimet saab suures osas neutraliseerida protamiini aeglase intravenoosse süstimisega. Protamiini annus sõltub süstitud naatriumenoksapariini annusest; 1 mg protamiini neutraliseerib 100 RÜ (1 mg) naatriumenoksapariini hüübimisvastase toime, kui naatriumenoksapariini manustati eelneva 8 tunni jooksul. Kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödunud enam kui 8 tundi või kui peetakse vajalikuks korrata protamiini manustamist, tuleb 1mg naatriumenoksapariini kohta arvestada 0,5 mg protamiini. Kui naatriumenoksapariini manustamisest on möödunud enam kui 12 tundi, pole protamiini vaja manustada. Siiski ei ole võimalik isegi protamiini suurte annustega naatriumenoksapariini anti-Xa aktiivsust täielikult neutraliseerida (maksimaalselt ligikaudu 60%; vt protamiini soolade väljakirjutamise infot).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Farmakodünaamika

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

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

Lisaks anti-Xa/IIa aktiivsusele on kindlaks tehtud enoksapariini täiendavad antitrombootilised ja põletikuvastased omadused tervetel isikutel, patsientidel ning mittekliinilistes mudelites. Need toimed on muuhulgas ATIII-sõltuv teiste hüübimisfaktorite, nt faktor VIIa, pärssimine, endogeense koefaktori juhttee inhibiitori (*Tissue Factor Pathway Inhibitor* – TFPI) vabanemise induktsioon ning von Willebrandi faktori vähenenud vabanemine veresoonte endoteelist vereringesse. Nimetatud faktorid aitavad teadaolevalt kaasa enoksapariini üldisele antitrombootilisele toimele. Profülaktilise kasutamise korral ei mõjuta naatriumenoksapariin oluliselt aPTT-d; raviotstarbelisel kasutamisel võib aPTT pikeneda kontrollväärtusega võrreldes 1,5...2,2 korda maksimaalse toime ajal.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Trombemboolia profülaktika kirurgiliste protseduuride ajal*

- Venosse 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.

	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Platseebo 1 kord ööpäevas s.c. n (%)</b>
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 venosse trombemboolia tekkesagedus pikendatud profülaktika perioodil naatriumenoksapariiniga ravitutel oluliselt madalam kui platseebot saanutel nii venosse

trombemboolia osas kokku (naatriumenoksapariiniga 21 (16%) versus platseeboga 45 (34,4%);  $p=0,001$ ) ning proksimaalse süvaveenitromboosi osas (naatriumenoksapariiniga 8 (6,1%) versus platseeboga 28 (21,4%);  $p\leq 0,001$ ). Suuremate veritsuste erinevust naatriumenoksapariini ja platseeborühmade vahel ei täheldatud.

- Süvaveenitromboosi pikendatud profülaktika pärast onkoloogilist kirurgiat

Mitmekeskuseline uuring võrdles topeltpimemeetodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiiivset 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 vaagnapiirkonna pahaloomulise kasvaja kirurgilist ravi vähendas olulisel määral venograafiliselt diagnoositud tromboosi tekkesagedust, võrreldes ühenädalase naatriumenoksapariini profülaktikaga. Venoosse trombemboolia määrad topeltpimeda faasi lõpus olid 12,0% ( $n=20$ ) platseeborühmas ja 4,8% ( $n=8$ ) naatriumenoksapariini rühmas;  $p=0,02$ . Erinevus püsis pärast 3 kuud (13,8% vs 5,5% ( $n=23$  vs 9));  $p=0,01$ . Veritsuste 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  $\geq 75$  aastat, pahaloomuline kasvaja, eelnev venoosne trombemboolia, rasvumine, veenilaiendid, hormoonravi, krooniline südame- või hingamispuudulikkus).

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

Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	<b>Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Platseebo n (%)</b>
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%, naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

### *Süvaveenitromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta*

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

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

### *Ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti ravi*

Suur mitmekeskuseline uuring kaasas 3171 patsienti ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkti ägedas faasis, kes juhuslikustati saama ravi naatriumenoksapariiniga 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga i.v. aPTT alusel kohandatud annuses, koos atsetüülsalitsüülhappega (100 kuni 325 mg üks kord ööpäevas). Patsiente pidi ravima haiglas minimaalselt 2 päeva ja maksimaalselt 8 päeva, kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, revaskularisatsiooniprotseduurini või haiglast väljakirjutamiseni. Patsiente pidi jälgima kuni 30 päeva. Võrreldes hepariiniga, vähendas naatriumenoksapariin oluliselt stenokardiast, müokardiinfarktist ja surmast koosneva kombineeritud tulemusnäitaja tekkesagedust, mis langes 14. päeval tasemelt 19,8% tasemele 16,6% (suhtelise riski vähenemine 16,2%). See kombineeritud tulemusnäitaja langus püsis pärast 30 päeva (tasemelt 23,3% tasemele 19,8%; suhtelise riski langus 15%).

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

### *Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmeni 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 atsetüülisaliitsüülhappega 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 ballooni laienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg i.v. boolusena, kui viimasest s.c. manustamisest kuni ballooni laienduseni 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 ilmnis 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga ( $p<0,001$ ).

Naatriumenoksapariini kasulik toime esmase tulemusnäitaja suhtes oli järjepidev kõigis olulistest alarühmades, k.a. vanus, sugu, infarkti 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 hepariini rühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (0,5%) kui hepariini rühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapariiniga 0,8% *versus* hepariiniga 0,7%).

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

### *Maksakahjustus*

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

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

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

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

Süstitava lahuse maht ja annus kontsentratsioonivahemikus 100...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. Keskmi maksimaalset anti-IIa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...4 tundi pärast s.c. süsti ning see saavutab taseme 0,13 RÜ/ml pärast 100 RÜ/kg (1 mg/kg) korduvat manustamist kaks korda ööpäevas ja 0,19 RÜ/ml pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) korduvat manustamist kaks korda ööpäevas.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

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

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

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

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

### *Maksakahjustus*

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

### *Hemodialüüs*

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

### *Kehakaal*

Pärast korduvat manustamist 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) üks kord ööpäevas, oli püsikontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamaasi indeks 30...48 kg/m<sup>2</sup>) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on s.c. manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

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

### Farmakokineetilised koostoimed

Naatriumenoksapriini ja trombolüütikumide koosmanustamisel ei täheldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.2 Sobimatus**

#### Subkutaanne süstimine

Mitte segada teiste ravimitega.

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

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

[Täidetakse riiklikult]

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

[Täidetakse riiklikult]

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### **KASUTAMISJUHEND: SÜSTEL**

[Täidetakse riiklikult]

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Täidetakse riiklikult]

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]



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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK.AAAA}

{PP.KK.AAAA}

{PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/10 ml süstelahus

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab naatriumenoksapariini 10 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 100 mg) 10 ml süstevees.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

[Täidetakse riiklikult]

## 3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

LOVENOX (ja seotud nimed) on näidustatud täiskasvanutele:

- trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Trombide tekke ennetamine hemodialüüsi ajal*

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

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

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

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

*Lapsed*

Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud.

*Eakad*

Neerukahjustuseta eakad ei vaja hemodialüüsi näidustusel annuse vähendamist.

### *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).

### Manustamisviis

LOVENOX'i (ja seotud nimed) ei tohi manustada intramuskulaarselt.

- Arteriaalsesse harusse süstimine:  
trombide tekke ennetamiseks kehavälises vereringes manustatakse hemodialüüsi ajal dialüüsiringe arteriaalsesse harusse.

### **4.3 Vastunäidustused**

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Üldised*

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

#### *Hepariinist tingitud trombotsütopeenia (>100 päeva)*

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

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

#### *Trombotsüütide arvu jälgimine*

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

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

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

Kui ilmneb hepariinist tingitud trombotsütopeenia kliinilisi sümptomeid (iga uus arteriaalne ja/või venoosne trombemboolia episood, iga valulik nahakahjustus süstekohal, iga allergiline või

anafülaktiline reaktsioon ravi ajal), tuleb mõõta trombotsüütide arvu. Patsiendid peavad olema teadlikud, et need sümptomid võivad ilmned ja kui see juhtub, tuleb neil teavitada enda perearsti. Kui praktikas on kinnitust saanud trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine (30%...50% algväärtusest), tuleb ravi naatriumenoksapariiniga koheselt lõpetada ja patsient üle viia alternatiivsele antikoagulantravile, mis ei ole hepariin.

- *Hemorraagia*

Nagu teiste antikoagulantide kasutamisel, võib veritsus tekkida 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 ilmned aktiveeritud hüübimisaeg (ACT). aPTT ja ACT pikenedamine ei ole lineaarselt seotud naatriumenoksapariini antitrombootilise aktiivsuse suurenemisega ja on seetõttu sobimatud ning ebausaldusväärsed naatriumenoksapariini aktiivsuse jälgimiseks.

- *Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon*

Spinaal/epiduraalanesteesiast 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 halvatus. 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.

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

- *Nahanekroos ja naha vaskuliit*

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

- *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 naatriumenoksapariini (100 RÜ/kg (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas) tekkis kahel naisel kaheksast südameklapi blokaadini viinud verehüüve, mis põhjustas ema ja loote surma. Südameklapi mehaanilise proteesiga rasedate kohta on mõned turuletulekujärgsed isoleeritud teated naatriumenoksapariini manustamise ajal tekkinud klapi tromboosist. Südameklapi mehaanilise proteesiga rasedatel võib olla kõrgem trombemboolia risk.

- *Eakad*

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

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).

- *Madal kehakaal*

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

- *Rasvunud patsiendid*

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>) prfülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida trombemboolia nähtude ja sümptomite osas.

- *Hüperkaleemia*

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

- *Jälgitavus*

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

#### 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 nagu:*

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

- *kaaliumi taset suurendavad ravimid:*

vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasvalt 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.

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

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

Naatriumenoksapariini kasutavaid rasedaid tuleb tähelepanelikult jälgida veritsuse või ülemäärase 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. LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 venoosse trombemboolia profülaktikaks pärast ortopeedilist või kõhuoperatsiooni; 1169 ägeda mittekirurgilise haiguse tõttu tõsise liikumispiiranguga patsienti süvaveeni tromboosi profülaktikaks; 559 patsienti süvaveenitromboosi (kopsuarteri trombembooliaga või ilma) raviks; 1578 patsienti ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardiinfarkti raviks ja 10 176 patsienti ägeda STEMI raviks.

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

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

#### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

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

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired:*

- sage: verejooks, hemorraagiline aneemia\*, trombotsütopeenia, trombotsütoos,
- harv: eosinofiilia\*,

- harv: immunoallergilise trombotsütoopenia 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.

#### *Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused:*

- 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 vääruse vähenemine  $\geq 2$  g/dl või osutus vajalikuks verekomponentide 2 või enama ühiku ülekandmine. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmned järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).



<u>Organsüsteemi klass</u>	<u>Kirurgiliste patsientide profülaktika</u>	<u>Mittekirurgiliste patsientide profülaktika</u>	<u>Süivaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma</u>	<u>Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi</u>	<u>Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi</u>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Väga sage: verejooks <sup>a</sup></i>  <i>Harv: retro-peritoneaalne verejooks</i>	<i>Sage: verejooks <sup>a</sup></i>	<i>Väga sage: verejooks <sup>a</sup></i>  <i>Aeg-ajalt: intra-kraniaalne verejooks, retro-peritoneaalne verejooks</i>	<i>Sage: verejooks <sup>a</sup></i>  <i>Harv: retro-peritoneaalne verejooks</i>	<i>Sage: Verejooks <sup>a</sup></i>  <i>Aeg-ajalt: intra-kraniaalne verejooks, retro-peritoneaalne verejooks</i>

<sup>a</sup>: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.

#### *Trombotsütopeenia ja trombotsütoos*

<u>Organ-süsteemi klass</u>	<u>Kirurgiliste patsientide profülaktika</u>	<u>Mittekirurgiliste patsientide profülaktika</u>	<u>Süivaveeni tromboosiga patsientide ravi koos kaasuva kopsuarteri trombembooliaga või ilma</u>	<u>Ebastabiilse stenokardia ja Q-sakita müokardi infarkti patsientide ravi</u>	<u>Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti patsientide ravi</u>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Väga sage: trombotsütoos<sup>β</sup></i>  <i>Sage: trombotsütopeenia</i>	<i>Aeg-ajalt: trombotsütopeenia</i>	<i>Väga sage: trombotsütoos <sup>β</sup></i>  <i>Sage: trombotsütopeenia</i>	<i>Aeg-ajalt: trombotsütopeenia</i>	<i>Sage: trombotsütoos<sup>β</sup> trombotsütopeenia</i> <i>Väga harv: immuun-allergiline trombotsütopeenia</i>

<sup>β</sup>: trombotsüütide arv kasvanud >400 g/l

#### Lapsed

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

#### Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenooset, ekstrakorporaalselt 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: B01AB05.

#### Farmakodünaamika

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

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

Lisaks anti-Xa/IIa aktiivsusele on kindlaks tehtud enoksapariini täiendavad antitrombootilised ja põletikuvastased omadused tervetel isikutel, patsientidel ning mittekliinilistes mudelites. Need toimed on muuhulgas ATIII-sõltuv teiste hüübimisfaktorite, nt faktor VIIa, pärssimine, endogeense koefaktori juhttee inhibiitori (*Tissue Factor Pathway Inhibitor* – TFPI) vabanemise induktsioon ning von Willebrandi faktori vähenenud vabanemine veresoonte endoteelist vereringesse. Nimetatud faktorid aitavad teadaolevalt kaasa enoksapariini üldisele antitrombootilisele toimele. Profülaktilise kasutamise korral ei mõjuta naatriumenoksapariin oluliselt aPTT-d; raviotstarbelisel kasutamisel võib aPTT pikeneda kontrollväärtusega võrreldes 1,5...2,2 korda maksimaalse toime ajal.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Trombemboolia profülaktika kirurgiliste protseduuride ajal*

- Venosse trombemboolia pikendatud profülaktika pärast ortopeedilist kirurgiat Puusaliigese proteesimise järgse pikendatud profülaktika topeltpimemeetodil uuringus juhuslikustati 179 patsienti, kellel ei olnud venosset 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.

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

	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Platseebo 1 kord ööpäevas s.c. n (%)</b>
* p-väärtus, võrreldes platseeboga =0,008		
# p-väärtus platseeboga võrreldes =0,537		

Teises topeltipimeetodil uuringus juhuslikustati 262 patsienti, kellel ei olnud venooset trombembooliat ning kellele paigaldati puusaliigese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) s.c., hospitaliseerimisjärgselt saada ravi enoksapariiniga annuses 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas (n=131) või platseebot (n=131) 3 nädalat. Sarnaselt eelmise uuringuga oli venoosse trombemboolia tekkesagedus pikendatud profülaktika perioodil naatriumenoksapariiniga ravitutel oluliselt madalam kui platseebot saanutel nii venoosse trombemboolia osas kokku (naatriumenoksapariiniga 21 (16%) *versus* platseeboga 45 (34,4%); p=0,001) ning proksimaalse süvaveenitromboosi osas (naatriumenoksapariiniga 8 (6,1%) *versus* platseeboga 28 (21,4%); p≤0,001). Suuremate veritsuste erinevust naatriumenoksapariini ja platseeborühmade vahel ei täheldatud.

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

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

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

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

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

Efektiivsusandmed on esitatud järgnevas tabelis.

	<b>Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Platseebo n (%)</b>
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)

	<b>Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Platseebo n (%)</b>
• Proksimaalne süvaveenitromboos (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Venoosse trombemboolia juhud hõlmavad süvaveeni tromboosi, kopsuarteri trombembooliat ja surmajuhte, mille põhjus oli arvatavalt trombemboolia * p-väärtus platseeboga võrreldes =0,0002			

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

#### *Süvaveenitromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta*

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

	<b>Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) s.c. kaks korda ööpäevas n (%)</b>	<b>Ravi hepariiniga i.v. vastavalt aPTT väärtusele n (%)</b>
<b>Kõik ravitud patsiendid süvaveenitromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
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 (1 mg/kg) kaks korda ööpäevas 1,3% ja hepariini rühmas 2,1%.

#### *Ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardiinfarkti ravi*

Suur mitmekeskuseline uuring kaasas 3171 patsienti ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkti ägedas faasis, kes juhuslikustati saama ravi 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-segmeni elevatsiooniga müokardiinfarkti (STEMI) ravi*

Suures mitmekeskses 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 ballooni laienduseni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg i.v. boolusena, kui viimasest s.c. manustamisest kuni ballooni laienduseni 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 ilmnis 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga ( $p < 0,001$ ).

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

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

Surmast, korduvast müokardiinfarktist või intrakraniaalsest hemorraagiast koosneva 30 päeva 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 hepariini rühmas (1,4%). Gastronitestinaalse veritsuse tekkesagedus oli kõrgem naatriumenoksapariini rühmas (0,5%) kui hepariini rühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapariiniga 0,8% versus hepariiniga 0,7%).

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

#### *Maksakahjustus*

Kirjanduse andmetel on naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) efektiivne ja ohutu portaalveeni tromboosi profülaktikas tsirroosiga patsientidel (Child-Pugh klass B-C). Peab märkima, et kirjandusandmed võivad olla piiratud. Maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema

ettevaatlik, sest neil patsientidel on suurem soodumus veritseda (vt lõik 4.4) ning vormikohaseid annustamisuringuid 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 soovitud annuste ühekordset ja korduvat s.c. manustamist ning pärast ühekordset i.v. manustamist.

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

### Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.

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

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

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

Süstitava lahuse maht ja annus kontsentratsioonivahemikus 100...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. Keskmi maksimaalset anti-IIa aktiivsust täheldatakse ligikaudu 3...4 tundi pärast s.c. süsti ning see saavutab taseme 0,13 RÜ/ml pärast 100 RÜ/kg (1 mg/kg) korduvat manustamist kaks korda ööpäevas ja 0,19 RÜ/ml pärast 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) korduvat manustamist kaks korda ööpäevas.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

Eliminatsioon on ilmselt monofaasiline ja poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi pärast ühekordset s.c. manustamist kuni 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 kaugelarenenud tsirroosiga patsientidega, kellele manustati naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas, langes anti-Xa aktiivsus sõltuvalt maksakahjustuse süvenemisest ja raskusastmest (hinnatuna Child-Pugh klassifikatsiooni põhjal). Langust seostati ennekõike ATIII taseme langusega tulenevalt ATIII sünteesi vähenemisest maksakahjustusega patsientidel.

#### *Neerukahjustus*

Püsikontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerutalitlusega patsientidel.

Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab püsikontsentratsiooni AUC, kerge neerukahjustuse (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja mõõduka neerukahjustuse (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) korral marginaalselt suurenenud.

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel suureneb püsikontsentratsiooni AUC pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas märkimisväärselt, keskmiselt 65% võrra (vt 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 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 (kehamaassi indeks 30...48 kg/m<sup>2</sup>) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on s.c. manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

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

### Farmakokineetilised koostoimed

Naatriumenoksapariini ja trombolüütikumide koosmanustamisel ei täheldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.2 Sobimatus**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

[Täidetakse riiklikult]

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

[Täidetakse riiklikult]

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Täidetakse riiklikult]

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]



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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK.AAAA}

{PP.KK.AAAA}

{PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 x 4000 RÜ (10 x 40 mg) süstelahus

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 3,0 ml pen-süstel sisaldab naatriumenoksapariini 40 000 RÜ anti-Xa aktiivsusega (ekvivalentne 400 mg), mis on võrdne naatriumenoksapariini kümne üksikannusega 4000 RÜ (40 mg) + 45 mg bensüülalkoholi 3,0 ml süstevees.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): bensüülalkohol.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

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

[Täidetakse riiklikult]

## 3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

LOVENOX (ja seotud nimed) 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;
- äge koronaarsündroom:
  - ebastabiilse stenokradia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks, kombinatsioonis suu kaudu manustatava atsetüülsalitsüülhappega;
  - ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) raviks, k.a medikamentooset 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.
  - Venosse trombemboolia kõrge riskiga patsientidel, kes on läbinud kõhu- või vaagnapiirkonna vähkkasvaja kirurgilise ravi, on soovitatav tromboosi pikendatud profülaktika kuni 4 nädalat.

#### *Venosse 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. Venosse 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 venosse 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 lõigu 4.2. lõpus "Naatriumenoksapariini ja suukaudsete antikogulantide üleminek").

#### *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 vastunäidustuseteta 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 intravenosse 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.

- $\geq 75$ -aastaste patsientidele annustamiseks vt lõik 4.2 “Eakad”.
- Perkutaanse koronaarinterventsiooni (PTKA) korral ei ole naatriumenoksapariini täiendav annus vajalik, kui viimane subkutaanne manustamine toimus vähem kui 8 tundi enne balloonlaiendamist. Kui viimane subkutaanne süst tehti enam kui 8 tundi enne balloonlaiendamist, tuleb intravenoosse boolusena manustada 30 RÜ/kg (0,3 mg/kg) naatriumenoksapariini.

### Lapsed

Naatriumenoksapariini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab bensüülalkoholi ja ei tohi kasutada ajalistel ja enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.3).

### Eakad

Neerukahjustusega eakad ei vaja ühelgi näidustusel annuse vähendamist, v.a STEMI (vt allpool “neerukahjustus” ja lõik 4.4).

$\geq 75$ -aastastel eakatel ei tohi ägeda STEMI ravis kasutada intravenooset boolust. Algannus on subkutaanselt 75 RÜ/kg (0,75 mg/kg) iga 12 tunni järel (maksimaalselt 7500 RÜ (75 mg) 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 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 trombite tekke ennetamiseks kehavälises vereringes hemodialüüsi ajal.

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

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

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

### Manustamisviis

LOVENOX'i (ja seotud nimed) ei tohi manustada intramuskulaarselt.

- Naatriumenoksapariini tuleb manustada subkutaanse süstina kirurgilisele ravile järgneva trombemboolia profülaktikaks, süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia raviks, ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) raviks.
- Ägeda ST-elevatsiooniga müokardi infarkti (STEMI) ravi algab intravenoosse boolusena, millele koheselt järgneb subkutaanne süst.
- Subkutaanse süstimise tehnika:  
Eelistatud on lamava patsiendi süstimine. Naatriumenoksapariin manustatakse sügava subkutaanse süstina.

Manustada tuleb vaheldumisi vasakule ja paremale antero- või posterolateraalsesse kõhupiirkonda.

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

Isemanustamise korral peab patsient järgima ravimi pakendisse lisatud infolehe juhiseid.

#### 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 antagonistide 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 antagonistide, 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 antikoagulandi 0...2 tundi enne järgmist plaanilist naatriumenoksapariini manustamist vastavalt suukaudse antikoagulandi kasutusjuhendile. Kui patsient saab ravi suukaudse antikoagulandi, tuleb naatriumenoksapariini esimene annus manustada sel ajal, mil oleks võetud järgmine suukaudse antikoagulandi annus.

#### Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunksiooni korral annustamine

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

- *Profülaktikaks kasutatavad annused*  
Tuleb hoida vähemalt 12 tunnine punkteerimisvaba vahemik naatriumenoksapariini viimase profülaktilise annuse ja nõela või kateetri asetamise vahel. Jätkuprotseduurideks tuleb enne kateetri eemaldamist samuti järgida vähemalt 12 tunnist edasilükkamist. Patsientidel, kel kreatiniini kliirens on 15...30 ml/min, tuleb kaaluda aja kahekordistamist vähemalt 24 tunni enne punkteerimist, kateetri asetamist või eemaldamist. Naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) manustamise alustamine 2 tundi enne operatsiooni ei ole neuraktsiaalse anesteesia kokkusobiv.
- *Raviannused*  
Naatriumenoksapariini viimase raviannuse ja nõela või kateetri asetamise vahel peab hoidma vähemalt 24 tunni 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 tunni enne punkteerimist, kateetri asetamist või eemaldamist.

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

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

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

### 4.3 Vastunäidustused

Naatriumenoksapariin on vastunäidustatud patsientidele, kel on:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide, k.a. teiste madalmolekulaarsete hepariinide või lõigus 6.1. loetletud mistahes abiainetes suhtes;
- hepariinist tingitud immuunvahendatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva jooksul või antikehad vereringes (vt lõik 4.4);
- kliiniliselt oluline aktiivne veritsus ja kõrgenenud verejooksuriskiga seisund, kaasa arvatud 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 pen-süstli ravimvormi kasutada ajalistel või enneaegsetel vastsündinutel (vt lõik 4.4 ja 4.6).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### • Üldised

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

#### • Hepariinist tingitud trombotsütopeenia (>100 päeva)

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

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

#### • Trombotsüütide arvu jälgimine

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

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

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

Kui ilmneb hepariinist tingitud trombotsütopeenia kliinilisi sümptomeid (iga uus arteriaalne ja/või venoosne trombemboolia episood, iga valulik nahakahjustus süstekohal, iga allergiline või

anafülaktiline reaktsioon ravi ajal), tuleb mõõta trombotsüütide arvu. Patsiendid peavad olema teadlikud, et need sümptomid võivad ilmned ja kui see juhtub, tuleb neil teavitada enda perearsti. Kui praktikas on kinnitust saanud trombotsüütide arvu märkimisväärne vähenemine (30%...50% algväärtusest), tuleb ravi naatriumenoksapariiniga koheselt lõpetada ja patsient üle viia alternatiivsele antikoagulantravile, mis ei ole hepariin.

- *Hemorraagia*

Nagu teiste antikoagulantide kasutamisel, võib veritsus tekkida mistahes kohas. Veritsuse ilmnemisel tuleb uurida selle põhjust ja rakendada asjakohast ravi.

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

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

- *Laboriuuringud*

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

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

- *Spinaal/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon*

Spinaal/epiduraalanesteesiast 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 halvatus. Naatriumenoksapariini annustamisskeemi korral 4000 RÜ (40 mg) ööpäevas või vähem on need juhud olnud harvad. Taoliste juhtude risk on kõrgem operatsioonijärgselt epiduraalkateetrite kasutamisel koos kaasuva ravina hemostaasi mõjutavate mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisel, traumaatilise või korduva epiduraal- või spinaalpunktsiooni korral või patsientidel, kel on anamneesis lülisamba kirurgia või lülisamba deformatsioon.

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

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

- *Nahanekroos ja naha vaskuliit*

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

- *Perkutaansed koronaarsed resvaskulariseerimise protseduurid*

Ebastabiilse stenokrdia, ST-elevatsioonita müokardi infarkti (NSTEMI) ja ST-elevatsiooniga ägeda müokardi infarkti (STEMI) ravi käigus vaskulaarsete invasiivsete tegevuste järgse veritsusrisi vähendamiseks tuleb täpselt kinni pidada naatriumenoksapariini annustamisintervallist. Pärast perkutaanset koronaarinterventsiooni on tähtis saavutada punkteerimise kohas hemostaas. Kanüüli võib kohe eemaldada, kui kasutatakse sulgemisseadet. Juhul kui kasutatakse manuaalset kompressioonmeetodit, tuleb kanüül eemaldada 6 tundi pärast naatriumenoksapariini viimast intravenoosset või subkutaanset süstimist. Naatriumenoksapariiniga ravi jätkamisel tuleb järgmine plaaniline annus manustada mitte varem kui 6...8 tundi pärast kanüüli eemaldamist. Protseduuripaika tuleb jälgida veritsuse või hematoomi moodustumise nähtude osas.

- *Äge infektsioosne endokardiit*

Ägeda infektsioosse endokardiidiga patsientidel ei ole hepariini kasutamine tavaliselt soovitatav ajuhemorraagia ohu tõttu. Kui sellist kasutamist peetakse hädavajalikuks, tuleb otsus teha 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 veritsusrisi. 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 trombid 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 veritsusrisi tõttu tuleb naatriumenoksapariini maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult. Anti-Xa taseme jälgimisel põhinevad annuse kohandamised maksatsirroosiga patsientidel on ebausaldusväärsed ja ei ole soovitatavad (vt lõik 5.2).

- *Madal kehakaal*

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

- *Rasvunud patsiendid*

Rasvunud patsientidel on trombemboolia risk kõrgem. Rasvunud patsientide (KMI >30 kg/m<sup>2</sup>) profülaktiliste annuste ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult kindlaks määratud ja annuse kohaldamise osas puudub konsensus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult uurida trombemboolia nähtude ja sümptomite osas.

- *Hüperkaleemia*

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

- *Jälgitavus*

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

- *Bensüülalkohol*

Säilitusainena bensüülalkoholi sisaldavate ravimite manustamist vastsündinutele on seostatud surmava õhupuudussündroomiga (vt lõik 4.3). Bensüülalkohol võib samuti põhjustada toksilisi ja anafülaktilisi reaktsioone imikutel ja kuni 3-aastastel lastel.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Kaasuv ravi ei ole soovitatav

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

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

Need ained hõlmavad selliseid ravimeid, nagu:

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

### Kaasuv ravi ettevaatusega

Koos naatriumenoksapariiniga võib ettevaatusega manustada järgnevaid ravimeid:

- *teised hemostaasi mõjutavad ravimid, nt*

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

- *kaaliumitaset suurendavad ravimid.*

Vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid võib naatriumenoksapariiniga kaasvalt 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 enoksapariin läbib platsentat minimaalselt.

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

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

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

Bensüülalkohol võib läbida platsentat, sestap on soovitatav kasutada bensüülalkoholi mittesisaldavat ravimvormi.

##### 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. LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 käsitlemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Naatriumenoksapariini annustamisskeem nende uuringute ajal erineb tulenevalt näidustustest.

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

uuringus oli naatriumenoksapariini annustamisskeem 3000 RÜ (30 mg) i.v. boolusena ja seejärel 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c. iga 12 tunni järel.

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

#### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

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

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired:*

- sage: verejooks, hemorraagiline aneemia\*, trombotsütopeenia, trombotsütoos,
- harv: eosinofiilia\*,
- 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.

#### *Lihaskoe, sidekoe ja luukahjustused:*

- 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  $\geq 2$  g/dl või osutus vajalikuks verekomponentide 2 või enama ühiku ülekannet. Retroperitoneaalsed ja intrakraniaalsed verejooksud arvestati alati suurtena. Nagu ka teiste antikoagulantide puhul, võib hemorraagia ilmneda järgmiste riskifaktorite esinemisel: veritsuskalduvusega organkahjustused, invasiivsed protseduurid või kaasuv ravi hemostaasi mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

<sup>a</sup>: nt hematoom, ekhümoos mujal kui süstekohas, haavahematoom, hematuuria, ninaverejooks ja seedetrakti verejooks.

#### *Trombotsütopeenia ja trombotsütoos*

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

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

### Lapsed

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

Säilitusainena bensüülalkoholi sisaldavate ravimite manustamist vastsündinutele on seostatud surmava õhupuudussündroomiga (vt lõik 4.3).

Bensüülalkohol võib samuti põhjustada toksilisi ja anafülaktilisi reaktsioone imikutel ja kuni 3-aastastel lastel (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Nähud ja sümptomid

Naatriumenoksapariini juhuslik üleannustamine pärast intravenooset, ekstrakorporaalsset 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: B01AB05.

#### Farmakodünaamika

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

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

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

Puusaligese proteesimise järgse pikendatud profülaktika topeltvimemethodil 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 saada 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.

	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas</b> n (%)	<b>Platseebo</b> <b>1 kord ööpäevas s.c.</b> 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 topeltvimemethodil uuringus juhuslikustati 262 patsienti, kellel ei olnud venoosset trombembooliat ning kellele paigaldati puusaligese protees ja said hospitaliseerimise ajal ravi enoksapariiniga 4000 RÜ (40 mg) s.c., hospitaliseerimisjärgselt saada 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 topeltvimemethodil naatriumenoksapariini neljanädalase ja ühenädalase profülaktilise manustamise efektiivsust ja ohutust 332 patsiendil, kes said kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulisel kasvaja elektiiivset kirurgilist ravi. Patsientidele manustati naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas 6 kuni 10 päeva, misjärel nad jagati bilateraalne venograafia vahemikus 25. kuni 31. päev või varem, kui tekkisid venoosse trombemboolia sümptomid. Patsiente jälgiti kolm kuud. Neljanädalane profülaktika naatriumenoksapariiniga pärast kõhuõõne või vaagnapiirkonna pahaloomulise kasvaja kirurgilist ravi vähendas olulisel määral venograafiliselt diagnoositud tromboosi tekkesagedust, võrreldes ühenädalase naatriumenoksapariini profülaktikaga. Venoosse trombemboolia määrad topeltvimemethodi 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 topeltvimemethodi- ja järelkontrolliperioodil ei erinenud.

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

Topeltvimemethodil, mitmekeskuselises, paralleelrühmadega uuringus võrreldi naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) üks kord ööpäevas s.c. platseeboga süvaveeni tromboosi profülaktikas mittekirurgilistel patsientidel, kelle liikuvus oli ägeda haiguse tõttu tõsiselt piiratud. Uuring hõlmas patsiente, kellel oli südamepuudulikkus (NYHA klass III või IV), äge hingamispuudulikkus või tüsistunud krooniline hingamispuudulikkus, äge infektsioon või reumaatiline haigus koos vähemalt ühe kaasava venoosse trombemboolia ohuteguriga ( vanus ≥75 aastat, pahaloomuline kasvaja, eelnev venoosne trombemboolia, rasvumine, veenilaiendid, hormoonravi, krooniline südame- või hingamispuudulikkus).

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

	<b>Naatriumenoksapariin 2000 RÜ (20 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 4000 RÜ (40 mg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Platseebo n (%)</b>
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%, naatriumenoksapariini 2000 RÜ (20 mg) ravirühmas vastavalt 11,7% ja 0,3% ning naatriumenoksapariini 4000 RÜ (40 mg) ravirühmas vastavalt 12,6% ja 1,7%

#### *Süvaveenitromboosi ravi kaasuva kopsuarteri trombemboolia korral või ilma selleta*

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

	<b>Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) s.c. kaks korda ööpäevas n (%)</b>	<b>Ravi hepariiniga i.v. vastavalt aPTT väärtusele n (%)</b>
<b>Kõik ravitud patsiendid süvaveenitromboosiga koos kopsuarteri trombembooliaga või ilma</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
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)

	<b>Naatriumenoksapariin 150 RÜ/kg (1,5 mg/kg) s.c. üks kord ööpäevas n (%)</b>	<b>Naatriumenoksapariin 100 RÜ (1 mg) s.c. kaks korda ööpäevas n (%)</b>	<b>Ravi hepariiniga i.v. vastavalt aPTT väärtusele n (%)</b>
Venoosse trombemboolia juhud hõlmavad süvaveeni tromboosi ja/või kopsuarteri trombembooliat			
*Venoosse trombemboolia erinevuste 95% usaldusvahemikud olid järgmised:			
- naatriumenoksapariin üks kord ööpäevas vs hepariin (-3,0 kuni 3,5)			
- naatriumenoksapariin iga 12 tunni järel vs hepariin (-4,2 kuni 1,7)			

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

#### *Ebastabiilse stenokardia ja ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi*

Suur mitmekeskuseline uuring kaasas 3171 patsienti ebastabiilse stenokardia või Q-sakita müokardiinfarkti ägedas faasis, kes juhuslikustati saama ravi naatriumenoksapariiniga 100 RÜ/kg (1 mg/kg) s.c., iga 12 tunni järel või fraktsioneerimata hepariiniga i.v. aPTT alusel kohandatud annuses, koos atsetüülsalitsüülhappega (100 kuni 325 mg üks kord ööpäevas). Patsiente pidi ravima haiglas minimaalselt 2 päeva ja maksimaalselt 8 päeva, kuni kliinilise seisundi stabiliseerumiseni, revaskularisatsiooniprotseduurini või haiglast väljakirjutamiseni. Patsiente pidi jälgima kuni 30 päeva. Võrreldes hepariiniga, vähendas naatriumenoksapariin oluliselt stenokardiast, müokardiinfarktist ja surmast koosneva kombineeritud tulemusnäitaja tekkesagedust, mis langes 14. päeval tasemelt 19,8% tasemele 16,6% (suhtelise riski vähenemine 16,2%). See kombineeritud tulemusnäitaja langus püsis pärast 30 päeva (tasemelt 23,3% tasemele 19,8%; suhtelise riski langus 15%).

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

#### *Ebastabiilse stenokardia ja ST-segimenti 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 balloonlaienduseeni oli kulunud alla 8 tunni, või manustades enoksapariini 30 RÜ/kg i.v. boolusena, kui viimasest s.c. manustamisest kuni balloonlaienduseeni oli kulunud üle 8 tunni.

Fraktsioneerimata hepariiniga võrreldes vähendas naatriumenoksapariin oluliselt esmase liitulemusnäitaja (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 ilmses 48 tunni möödudes, mil korduva müokardiinfarkti suhteline risk oli 35% väiksem, võrreldes fraktsioneerimata hepariiniga (p<0,001).

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

Ravi naatriumenoksapariiniga oli oluliselt kasulikum kui ravi fraktsioneerimata hepariiniga patsientidel, kellele teostati perkutaanne koronaarinterventsioon 30 päeva jooksul alates



juhuslikustamisest (suhtelise riski vähenemine 23%) või 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 naatriumenoksapariini rühmas (0,5%) kui hepariinirühmas (0,1%), aga intrakraniaalse veritsuse tekkesagedus oli sama (naatriumenoksapariiniga 0,8% *versus* hepariiniga 0,7%).

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

### *Maksakahjustus*

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Üldine iseloomustus

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

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

### Imendumine

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

Saab kasutada erinevaid annuseid, ravimvorme ja annustamisskeeme.

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

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

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

Süstitava lahuse maht ja annus kontsentratsioonivahemikus 100...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 depolümeerisatsiooni teel madala molekulaaruga liikideks, millel on palju väiksem bioloogiline aktiivsus.

#### Eritumine

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

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

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

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

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

##### *Maksakahjustus*

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

##### *Neerukahjustus*

Püsi kontsentratsioonil on anti-Xa plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel lineaarne sõltuvus, mis viitab naatriumenoksapariini kliirensi aeglustumisele puuduliku neerutalitlusega patsientidel.

Pärast 4000 RÜ (40 mg) korduvat manustamist s.c. üks kord ööpäevas on anti-Xa tase, mida kajastab püsi kontsentratsiooni 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 püsi kontsentratsiooni 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 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 püsi kontsentratsiooni anti-Xa aktiivsuse keskmine AUC tervetel ülekaalulistel vabatahtlikel (kehamassi indeks 30...48 kg/m<sup>2</sup>) marginaalselt kõrgem kui mitterasvunud kontrollisikutel, kusjuures maksimaalne anti-Xa

aktiivsus vereplasmas ei tõusnud. Ülekaalulistel isikutel on s.c. manustamise korral annusele kohandatud kliirens aeglasem.

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

#### Farmakokineetilised koostoimed

Naatriumenoksapariini ja trombolüütikumide koosmanustamisel ei täheldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Subkutaanse toksilisuse loomkatsetes rottide ja koertega annuses 15 mg/kg/ööpäev 13 nädalat ning s.c. ja i.v. toksilisuse loomkatsetes rottide ja ahvidega 10 mg/kg/ööpäev 26 nädalat ei leitud lisaks naatriuenoksapariini hüübimisvastasele toimele tõendeid kõrvaltoimete 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/ööpäev s.c. loomkatses tiinetele rottidele ja jänestele ei leitud mingeid tõendeid teratogeense või fetotoksilise toime kohta. Naatriumenoksapariinil s.c. annusest kuni 20 mg/kg/ööpäev puudus toime isaste ja emaste rottide fertiilsusele ja reproduktiivsusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.2 Sobimatus**

#### Subkutaanne süstimine

Mitte segada teiste ravimitega.

[Täidetakse riiklikult]

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

[Täidetakse riiklikult]

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

[Täidetakse riiklikult]

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

**KASUTAMISJUHEND:** [Täidetakse riiklikult]

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Täidetakse riiklikult]

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK.AAAA}

{PP.KK.AAAA}

{PP. kuu AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

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

## **PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### SÜSTLI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LOVENOX (ja seotud nimed) 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 9000 RÜ (90 mg)/0,6 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus

enoxaparinum

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel (0,2 ml) sisaldab 2000 RÜ (20 mg) naatriumenoksapariini  
Üks süstel (0,4 ml) sisaldab 4000 RÜ (40 mg) naatriumenoksapariini  
Üks süstel (0,6 ml) sisaldab 6000 RÜ (60 mg) naatriumenoksapariini  
Üks süstel (0,8 ml) sisaldab 8000 RÜ (80 mg) naatriumenoksapariini  
Üks süstel (0,8 ml) sisaldab 12 000 RÜ (120 mg) naatriumenoksapariini  
Üks süstel (1 ml) sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini  
Üks süstel (1 ml) sisaldab 15 000 RÜ (150 mg) naatriumenoksapariini

#### 3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

[Täidetakse riiklikult]

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne, intravenoosne.  
Kehaväline (dialüüsi ringes).

#### 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**

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

{nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LOVENOX (ja seotud nimed) 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 9000 RÜ (90 mg)/0,6 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus  
[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

**2. MANUSTAMISVIIS**

s.c./i.v.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**AMPULLI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ampull (1 ml) sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini

**3. ABIAINED**

[Täidetakse riiklikult]

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

[Täidetakse riiklikult]

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne, intravenoosne.

Kehaväline (dialüüsiiringes).

**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**

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

{nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**AMPULL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

**2. MANUSTAMISVIIS**

s.c./i.v.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

[Täidetakse riiklikult]

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MITMEANNUSELISE VIAALI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LOVENOX (ja seotud nimed) 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal (3,0 ml) sisaldab 30 000 RÜ (300 mg) naatriumenoksapariini  
Üks viaal (5,0 ml) sisaldab 50 000 RÜ (500 mg) naatriumenoksapariini  
Üks viaal (10,0 ml) sisaldab 100 000 RÜ (1000 mg) naatriumenoksapariini

#### 3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

[Täidetakse riiklikult]

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne, intravenoosne kasutamine.  
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

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

{nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**MITMEANNUSELISED VIAALID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LOVENOX (ja seotud nimed) 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

**2. MANUSTAMISVIIS**

s.c./i.v.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

[Täidetakse riiklikult]

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**10 000 RÜ/10 ml (100 mg/10 ml) VIAALI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/10 ml süstelahus

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal (10,0 ml) sisaldab 10 000 RÜ (100 mg) naatriumenoksapariini

**3. ABIAINED**

[Täidetakse riiklikult]

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

[Täidetakse riiklikult]

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Kehaväline (dialüüsiiringes).

**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**

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

{nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**10 000 RÜ/10 ml (100 mg/10 ml) VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/10 ml süstelahus

[vt lisa I – täidetakse riiklikult]

enoxaparinum

**2. MANUSTAMISVIIS**

Kehaväline

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

[Täidetakse riiklikult]

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LOVENOX 10 x 4000 RÜ (10 x 40 mg) pen-süstel  
enoxaparinum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pen-süstel sisaldab 3,0 ml, mis vastab 10-le üksikannusele 4000 RÜ (40 mg)  
naatriumenoksapariini.

**3. ABIAINED**

[Täidetakse riiklikult]

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus

[Täidetakse riiklikult]

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne, intravenoosne.

**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:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

[Täidetakse riiklikult]

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

LOVENOX 10 x 4000 RÜ (10 x 40 mg) pen-süstel

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PEN-SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

LOVENOX 10 x 4000 RÜ (10 x 40 mg) pen-süstel  
enoxaparinum

**2. MANUSTAMISVIIS**

s.c.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

3,0 ml

**6. MUU**

1. manustamine .....  
aeg .....

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

P (parem)

↑  
↓

V (vasak)

[Täidetakse riiklikult]

## **PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

LOVENOX (ja seotud nimed) 2000 RÜ (20 mg)/0,2 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 4000 RÜ (40 mg)/0,4 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 6000 RÜ (60 mg)/0,6 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 8000 RÜ (80 mg)/0,8 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/1 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 30 000 RÜ (300 mg)/3 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 50 000 RÜ (500 mg)/5 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 100 000 RÜ (1000 mg)/10 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 12 000 RÜ (120 mg)/0,8 ml süstelahus  
LOVENOX (ja seotud nimed) 15 000 RÜ (150 mg)/1 ml süstelahus

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

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 või apteekrile. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LOVENOX (ja seotud nimed) ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist
3. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## 1. Mis ravim on LOVENOX (ja seotud nimed) ja milleks seda kasutatakse

LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab toimeainet nimetusega naatriumenoksapariin, mis on madalmolekulaarne hepariin.

LOVENOX (ja seotud nimed) 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.

LOVENOX (ja seotud nimed) 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 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist

### Ärge kasutage LOVENOX'i (ja seotud nimed)

- 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 daltepariini 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) teie kehas olevate trombidite raviks ja järgmise 24 tunni jooksul on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon.

### *Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi:*

- Kui patsient on enneaegne või kuni 1 kuu vanune vastsündinud laps, sest on tõsine toksilisuse risk, k.a. hingamishäired (õhupuudussündroom).

### Hoiatused ja ettevatusabinõud

LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i kasutamise ja selle protseduuri vahel,
- teile on paigaldatud südameklapp,
- teil on endokradiit (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 – „Teised ravimid“).

Enne selle ravimi manustamise alustamist ja kasutamise käigus teatud ajavahemike järel võidakse teile teha vereanalüüse kontrollimaks verehüübimisega seotud rakkude (vereliistakute) ja kaaliumi sisaldust veres.

### Muud ravimid ja LOVENOX (ja seotud nimed)

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.

- Varfariin – 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed). Vt lõik “Ärge kasutage LOVENOX'i (ja seotud nimed)”. 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.

### **Mitmeannuselised viaalid sisaldavad bensüülalkoholi:**

#### **Oluline teave LOVENOX'i (ja seotud nimed) mõne koostisosa kohta**

LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab bensüülalkoholi [bensüülalkoholi sisaldus täidetakse riiklikult]. See on säilitusaine. See võib kuni 3-aastastel lastel põhjustada toksilisi ja allergilisi reaktsioone. Raske toksilisuse, k.a hingamishäirete riski tõttu ei tohi seda kasutada enneaegsetel või ajalistel vastsündinutel vanuses kuni 1 kuu.

Rasedatel on soovitatav kasutada LOVENOX'i ravimvormi, mis ei sisalda bensüülalkoholi.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

LOVENOX (ja seotud nimed) ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemist võimet.

On soovitatav, et tervishoiutöötaja dokumenteerib teie kasutatava ravimi nimetuse ja partii numbri haiguslukku.

### **3. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on rääkinud. Kui te pole kindel, siis kontrollige oma arsti või apteekriga üle.

#### **Ravimi saamine**

- Tavaliselt manustab teile LOVENOX'i (ja seotud nimed) arst või õde. Põhjuseks on see, et seda tuleb süstida.
- Kui lähete koju, võib olla vajalik jätkata LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist ja manustada seda ise (vt allolevaid juhiseid, kuidas seda teha).
- LOVENOX (ja seotud nimed) manustatakse tavaliselt naha alla süstides (subkutaanselt).
- LOVENOX (ja seotud nimed) võib manustada süstina veeni (intravenoosselt) pärast teatud tüüpi infarkti või operatsiooni.
- LOVENOX'i (ja seotud nimed) võib lisada dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse.



Ärge süstige LOVENOX'i (ja seotud nimed) lihasesse.

### **Kui palju ravimit teile manustatakse**

- Teie arst otsustab, kui palju LOVENOX'i (ja seotud nimed) teile määrata. Annus sõltub kasutamise põhjusest.
  - Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem LOVENOX'i (ja seotud nimed) annus.
1. Teie veres olevate trombid (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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.
  2. Veres trombid tekke takistamiseks järgnevatel olukordades
    - ❖ *Operatsioon või piiratud liikuvuse periood haiguse tõttu*
      - Annus sõltub sellest, kui tõenäoline on trombid teke. Teile manustatakse 2000 RÜ (20 mg) või 4000 RÜ (40 mg) LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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) LOVENOX'i (ja seotud nimed) igas ööpäevas.

Teie arst otsustab, kui kaua peab LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.

#### ❖ *Pärast südameinfarkti*

LOVENOX'i (ja seotud nimed) võib kasutada kahte eri tüüpi infarkti korral, mida nimetatakse STEMI (ST-elevatsiooniga müokardi infarkt) või NSTEMI (ST-elevatsioonita müokardi infarkt). Teile manustatava LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete alla 75-aastane:

- alustusannus 3000 RÜ (30 mg) LOVENOX'i (ja seotud nimed) manustatakse teile veenisisesse süstina,
- samal ajal manustatakse LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) annus on 7500 RÜ (75 mg).
- teie arst otsustab, kui kaua peab LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.

Patsientidele, kel on operatsioon, mida nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks: sõltuvalt sellest, millal viimati LOVENOX'i (ja seotud nimed) manustati, võib teie arst enne perkutaanset koronaarinterventsiooni otsustada manustada LOVENOX'i (ja seotud nimed) lisaannuse. See tehakse veenisisesse süstina.

3. Teie dialüüsiaparaadi voolikutes trombide tekke takistamine
- tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta,
  - LOVENOX (ja seotud nimed) 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.

**Süstlite pakendi infoleht:** süstli kasutamisyjuhend [täidetakse riiklikult].

#### **Antikoagulantravi muutmine**

- *Üleminek LOVENOX'ilt (ja seotud nimed) verevedeldajatele nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin)*  
Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR'ks ja ütleb teile, millal on kohane lõpetada ravi LOVENOX'iga (ja seotud nimed).
- *Üleminek verevedeldajalt nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin) LOVENOX'ile (ja seotud nimed)*  
Lõpetage K-vitamiini antagonistide kasutamine. Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR'ks ja ütleb teile, millal on kohane alustada ravi LOVENOX'iga (ja seotud nimed).
- *Üleminek LOVENOX'ilt (ja seotud nimed) ravile suukaudsete otsese antikogulantidega*  
Lõpetage LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamine. Alustage suukaudse otsese antikoagulantide manustamist 0...2 tundi enne seda, kui oleksite saanud järgmise süsti, edasi jätkake tavalisel moel.
- *Üleminek ravilt suukaudsete otsese antikogulantidega LOVENOX'le (ja seotud nimed)*  
Lõpetage suukaudse otsese antikoagulandi võtmine. Ärge alustage ravi LOVENOX'iga (ja seotud nimed), kuni viimasest suukaudse otsese antikoagulandi annusest on möödunud 12 tundi.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

LOVENOX'i (ja seotud nimed) ohutust ja efektiivsust lastel või noorukitel ei ole hinnatud.

#### **Kui manustasite rohkem LOVENOX'i (ja seotud nimed), kui oleksite pidanud**

Kui te arvate, et manustasite liiga palju või liiga vähe LOVENOX'i (ja seotud nimed), rääkige sellest kohe oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, isegi kui teil ei ole probleemseid nähte. Kui laps süstib või neelab kogemata LOVENOX'i (ja seotud nimed), viige ta viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda.

#### **Kui te unustasite LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamise**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga või meditsiiniõega. On oluline jätkata LOVENOX'i (ja seotud nimed) süstimist, kuni teie arst otsustab ravi peatada. Kui te lõpetate ravimi manustamise, võib tekkida tromb, mis võib olla väga ohtlik.

#### **4. Kõrvaltoimed**

Nagu teisedki sarnased ravimid (verehüübivust vähendavad ravimid) võib LOVENOX (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamine ja rääkige arsti või meditsiiniõega kohe, kui teil on raske allergilise reaktsiooni nähte (nagu hingamisraskused, huulte, suu, kurgu või silmade turse).

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 verikõha – 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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,
- helluse ja turse tunne maos; teil võib olla maoverejooks,
- suur punane ebaregulaarse kujuga nahakahjustus koos villidega või ilma,
- nahaärritus (paikne ärritus),
- märkate naha või silmade kollasust ja uriini värv tumeneb; see võib olla maksaprobleem.

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 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 teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) säilitada**

[Täidetakse riiklikult]

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate {ilmsete/nähtavate rikenemise märkide kirjeldus}.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab**

Toimeaine(d) on naatriumenoksapariin

[Täidetakse riiklikult]

### **Kuidas LOVENOX (ja seotud nimed) välja näeb ja pakendi sisu**

[Täidetakse riiklikult]

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

[Täidetakse riiklikult]

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikult] *[Viitava protseduuri jaoks]*

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

### **See ravim on registreeritud Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega**

{Liikmesriigi nimi} {Ravimpreparaadi nimi}

{Liikmesriigi nimi} {Ravimpreparaadi nimi}

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikult] *[Viitava protseduuri jaoks, vastavalt vajadusele]*

### **Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA} {kuuAAAA}.**

[Täidetakse riiklikult]

## **Muud teabeallikad**

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

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/10 ml süstelahus**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

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 või apteekrile. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on LOVENOX (ja seotud nimed) ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist
3. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on LOVENOX (ja seotud nimed) ja milleks seda kasutatakse**

LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab toimeainet nimetusega naatriumenoksapariin, mis on madalmolekulaarne hepariin.

LOVENOX (ja seotud nimed) toimib kahel viisil:

- 1) peatab olemasolevate trombid (soonesiseste verehüüvete) suurenemise. See aitab teie organismil neid lõhustada ja peatada teile kahju tekitamise;
- 2) takistab trombid teket teie veres.

LOVENOX (ja seotud nimed) 10 000 RÜ (100 mg)/10 ml kasutatakse trombid tekkimiseks teie dialüüsiaparaadi voolikus (kasutatakse raske neeruhaigusega inimestel).

#### **2. Mida on vaja teada enne LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist**

##### **Ärge kasutage LOVENOX'i (ja seotud nimed)**

- 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 daltepariin suhtes allergiline.
- Kui teil on olnud hepariinile reaktsioon, mis põhjustas hüübimisega seotud vererakkude (vereliistakute) järsu vähenemise - seda reaktsiooni nimetatakse hepariini esilekutsutud trombotsütoopeniaks - 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) teie kehas olevate trombid raviks ja järgmise 24 tunni jooksul on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon.

### **Hoiatused ja ettevatusabinõud**

LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i kasutamise ja selle protseduuri vahel,
- teile on paigaldatud südameklapp,
- teil on endokradiit (südame sisekesta põletik),
- 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 – „Teised ravimid“).

Enne selle ravimi manustamise alustamist ja kasutamise käigus teatud ajavahemike järel võidakse teile teha vereanalüüse kontrollimaks verehüübimisega seotud rakkude (vereliistakute) ja kaaliumi sisaldust veres.

### **Muud ravimid ja LOVENOX (ja seotud nimed)**

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.

- Varfariin – 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed). Vt lõik „Ärge kasutage LOVENOX'i (ja seotud nimed)”. 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**

LOVENOX (ja seotud nimed) ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemist võimet.

On soovitatav, et tervishoiutöötaja dokumenteerib teie kasutatava ravimi nimetuse ja partii numbrit haiguslukku.

## **3. Kuidas LOVENOXi (ja seotud nimed) kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on rääkinud. Kui te pole kindel, siis kontrollige oma arsti või apteekriga üle.

### **Ravimi saamine**

- Tavaliselt manustab teile LOVENOX'i (ja seotud nimed) arst või õde. Põhjuseks on see, et seda tuleb süstida.
- LOVENOX'i (ja seotud nimed) lisatakse dialüüsiseansi alguses organismist väljuvasse (arteriaalsesse) voolikusse.

Ärge süstige LOVENOX'i (ja seotud nimed) lihasesse.

### **Kui palju ravimit teile manustatakse**

Teie arst otsustab, kui palju LOVENOX'i (ja seotud nimed) teile määrata. Annus sõltub kasutamise põhjusest.

Tavaline annus on 100 RÜ (1 mg) kehakaalu iga kilogrammi kohta,

Selle 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.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

LOVENOX'i (ja seotud nimed) ohutust ja efektiivsust lastel või noorukitel ei ole hinnatud.

### **Kui manustasite rohkem LOVENOX'i (ja seotud nimed), kui oleksite pidanud**

Kui te arvate, et manustasite liiga palju või liiga vähe LOVENOX'i (ja seotud nimed), rääkige sellest kohe oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, isegi kui teil ei ole probleemseid nähte. Kui laps süstib võib neelab kogemata LOVENOX'i (ja seotud nimed), viige ta viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda.

## **4. Kõrvaltoimed**

Nagu teisedki sarnased ravimid (verehüübivust vähendavad ravimid) võib LOVENOX (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamine ja rääkige arsti või meditsiiniõega kohe, kui teil on raske allergilise reaktsiooni nähte (nagu hingamisraskused, huulte, suu, kurgu või silmade turse).

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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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,
- helluse ja turse tunne maos; teil võib olla maoverejooks,
- suur punane ebaregulaarse kujuga nahakahjustus koos villidega või ilma,
- nahaärritus (paikne ärritus),
- märkate naha või silmade kollasust ja uriini värv tumeneb; see võib olla maksaprobleem.

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 eosinofiilide arvu suurenemine; arst saab seda kontrollida vereanalüüsiga,
- juuste väljalangemine,
- osteoporoos (seisund, mil teie on suurem tõenäosus luumurdudeks) pärast pikaajalist kasutamist,
- surin, tuimus ja lihaskõrge (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 teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) säilitada

[Täidetakse riiklikult]

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate {ilmsete/nähtavate rikkumise märkide kirjeldus}.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab

Toimeaine(d) on naatriumenoksapariin

[Täidetakse riiklikult]

### Kuidas LOVENOX (ja seotud nimed) välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

### Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikult] *[Viitava protseduuri jaoks]*

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

**See ravim on registreeritud Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega**

{Liikmesriigi nimi} {Ravimpreparaadi nimi}

{Liikmesriigi nimi} {Ravimpreparaadi nimi}

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikult] *[Viitava protseduuri jaoks, vastavalt vajadusele]*

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA} {kuuAAAA}.**

[Täidetakse riiklikult]

### Muud teabeallikad

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

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **LOVENOX (ja seotud nimed) 10 x 4000 RÜ (10 x 40 mg) annust süstelahust pen-süstlis**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikult]

naatriumenoksapariin (enoxaparinum)

#### **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 või apteekrile. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on LOVENOX (ja seotud nimed) ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist
3. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on LOVENOX (ja seotud nimed) ja milleks seda kasutatakse**

LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab toimeainet nimetusega naatriumenoksapariin, mis on madalmolekulaarne hepariin.

LOVENOX (ja seotud nimed) 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.

LOVENOX (ja seotud nimed) 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 ebastabiilne stenokardia (seisund, mil teie süda ei saa piisavalt verd),
  - pärast südameinfarkti.

#### **2. Mida on vaja teada enne LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist**

##### **Ärge kasutage LOVENOX'i (ja seotud nimed)**

- 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 daltepariin suhtes allergiline.
- Kui teil on olnud hepariinile reaktsioon, mis põhjustas hüübimisega seotud vererakkude (vereliistakute) järsu vähenemise - seda reaktsiooni nimetatakse hepariini esilekutsutud

trombotsütoopeeniaks - 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) teie kehas olevate trombidide raviks ja järgmise 24 tunni jooksul on kavas spinaal- või epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsioon.

### **Hoiatused ja ettevatusabinõud**

LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i kasutamise ja selle protseduuri vahel,
- teile on paigaldatud südameklapp,
- teil on endokradiit (südame sisekesta põletik),
- 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 – „Teised ravimid“).

Enne selle ravimi manustamise alustamist ja kasutamise käigus ajavahemike järel võidakse teile teha vereanalüüsi kontrollimaks verehüübimisega seotud rakkude (vereliistakute) ja kaaliumi sisaldust veres.

### **Muud ravimid ja LOVENOX (ja seotud nimed)**

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.

- Varfariin – kasutatakse vere vedeldamiseks,
- Atsetüülsalitsüülhape (samuti tuntud kui aspiriin), klopidogreel või teised ravimid, mis peatavad veres trombidide teket (vt samuti 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed). Vt

lõik „Ärge kasutage LOVENOX'i (ja seotud nimed)”. 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.

### **Oluline teave LOVENOX'i (ja seotud nimed) mõne koostisosa kohta**

LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab bensüülalkoholi [bensüülalkoholi sisaldus täidetakse riiklikult]. See on säilitusaine. See võib kuni 3-aastastel lastel põhjustada toksilisi ja allergilisi reaktsioone. Raske toksilisuse, k.a hingamishäirete riski tõttu ei tohi seda kasutada enneaegsetel või ajalistel vastsündinutel vanuses kuni 1 kuu.

Rasedatel on soovitatav kasutada LOVENOX'i ravimvormi, mis ei sisalda bensüülalkoholi.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

LOVENOX (ja seotud nimed) ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

On soovitatav, et tervishoiutöötaja dokumenteerib teie kasutatava ravimi nimetuse ja partii numbriga haigusluku.

## **3. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on rääkinud. Kui te pole kindel, siis kontrollige oma arsti või apteekriga üle.

### **Ravimi saamine**

- Tavaliselt manustab teile LOVENOX'i (ja seotud nimed) arst või õde. Põhjuseks on see, et seda tuleb süstida.
- Kui lähete koju, võib olla vajalik jätkata LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamist ja manustada seda ise (vt allolevaid juhiseid, kuidas seda teha).

Ärge süstige LOVENOX'i (ja seotud nimed) lihasesse.

### **Kui palju ravimit teile manustatakse**

- Teie arst otsustab, kui palju LOVENOX'i (ja seotud nimed) teile määrata. Annus sõltub kasutamise põhjusest.
  - Kui teil on probleeme neerudega, võidakse teile määrata väiksem LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.
  2. Veres trombide tekke takistamiseks järgnevatel 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) LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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) LOVENOX'i (ja seotud nimed) igas ööpäevas.

Teie arst otsustab, kui kaua peab LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.

#### ❖ *Pärast südameinfarkti*

LOVENOX'i (ja seotud nimed) võib kasutada kahte eri tüüpi infarkti korral, mida nimetatakse STEMI (ST-elevatsiooniga müokardi infarkt) või NSTEMI (ST-elevatsioonita müokardi infarkt). Teile manustatava LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.

STEMI tüüpi infarkt, kui olete alla 75-aastane:

- alustusannus 3000 RÜ (30 mg) LOVENOX'i (ja seotud nimed) manustatakse teile veenisisesse süstina,
- samal ajal manustatakse LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) annus on 7500 RÜ (75 mg).
- teie arst otsustab, kui kaua peab LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutama.

Patsientidele, kel on operatsioon, mida nimetatakse perkutaanseks koronaarinterventsiooniks: sõltuvalt sellest, millal viimati LOVENOX'i (ja seotud nimed) manustati, võib teie arst enne perkutaanset koronaarinterventsiooni otsustada manustada LOVENOX'i (ja seotud nimed) lisaannuse. See tehakse veenisisesse süstina.

Süstli kasutamisk juhend [täidetakse riiklikult].

#### **Antikoagulantravi muutmine**

- *Üleminek LOVENOX'ilt (ja seotud nimed) verevedeldajatele nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin)*  
Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR'ks ja ütleb teile, millal on kohane lõpetada ravi LOVENOX'iga (ja seotud nimed).
- *Üleminek verevedeldajalt nimetusega K-vitamiini antagonistid (nt varfariin) LOVENOX'ile (ja seotud nimed)*  
Lõpetage K-vitamiini antagonistide kasutamine. Teie arst palub teil teha vereanalüüsi, mida nimetatakse INR'ks ja ütleb teile, millal on kohane alustada ravi LOVENOX'iga (ja seotud nimed).
- *Üleminek LOVENOX'ilt (ja seotud nimed) ravile suukaudsete otsese antikogulantidega*  
Lõpetage LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamine. Alustage suukaudse otsese antikoagulantide manustamist 0...2 tundi enne seda, kui oleksite saanud järgmise süsti, edasi jätkake tavalisel moel.
- *Üleminek ravilt suukaudsete otsese antikogulantidega LOVENOX'le (ja seotud nimed)*

Lõpetage suukaudse otsese antikoagulandi võtmine. Ärge alustage ravi LOVENOX'iga (ja seotud nimed), kuni viimasest suukaudse otsese antikoagulandi annusest on möödunud 12 tundi.

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

LOVENOX'i (ja seotud nimed) ohutust ja efektiivsust lastel või noorukitel ei ole hinnatud.

#### **Kui manustasite rohkem LOVENOX'i (ja seotud nimed), kui oleksite pidanud**

Kui te arvate, et manustasite liiga palju või liiga vähe LOVENOX'i (ja seotud nimed), rääkige sellest kohe oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, isegi kui teil ei ole probleemseid nähte. Kui laps süstib võib neelab kogemata LOVENOX'i (ja seotud nimed), viige ta viivitamatult erakorralise meditsiini osakonda.

#### **Kui te unustasite LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamise**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga või meditsiiniõega. On oluline jätkata LOVENOX'i (ja seotud nimed) süstimist, kuni teie arst otsustab ravi peatada. Kui te lõpetate ravimi manustamise, võib tekkida trombi, mis võib olla väga ohtlik.

## **4. Kõrvaltoimed**

Nagu teisedki sarnased ravimid (verehüübivust vähendavad ravimid) võib LOVENOX (ja seotud nimed) võib 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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) kasutamine ja rääkige arsti või meditsiiniõega kohe, kui teil on raske allergilise reaktsiooni nähte (nagu hingamisraskused, huulte, suu, kurgu või silmade turse).

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 LOVENOX'i (ja seotud nimed) 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,
- helluse ja turse tunne maos; teil võib olla maoverejooks,
- suur punane ebaregulaarse kujuga nahakahjustus koos villidega või ilma,
- nahaärritus (paikne ärritus),
- märkate naha või silmade kollasust ja uriini värv tumeneb; see võib olla maksaprobleem.

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 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 teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas LOVENOX'i (ja seotud nimed) säilitada**

[Täidetakse riiklikult]

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate {ilmsete/nähtavate rikenemise märkide kirjeldus}.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**



### **Mida LOVENOX (ja seotud nimed) sisaldab**

Toimeaine(d) on naatriumenoksapariin

[Täidetakse riiklikult]

### **Kuidas LOVENOX (ja seotud nimed) välja näeb ja pakendi sisu**

[Täidetakse riiklikult]

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

[Täidetakse riiklikult]

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikult] [*Viitava protseduuri jaoks*]

{Nimi ja aadress }

{tel }

{faks }

{e-post }

### **See ravim on registreeritud Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega**

{Liikmesriigi nimi } {Ravimpreparaadi nimi }

{Liikmesriigi nimi } {Ravimpreparaadi nimi }

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikult] [*Viitava protseduuri jaoks, vastavalt vajadusele*]

### **Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA} {kuuAAAA}.**

[Täidetakse riiklikult]

### **Muud teabeallikad**

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