LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 2 000 anti-Xa IU (joka vastaa 20 mg:aa) 0,2 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on

osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
    - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
    - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa.
Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.
  Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
  - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

<u>Erityisryhmät</u>

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

- Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta

Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt ruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan

annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	**Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen**
[Kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalised Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava

enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.
- *Hoitoon käytetyt annokset*

  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina, eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus

- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen

annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
- trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin

sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- dekstraani 40
- systeemiset glukokortikoidit.

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.
Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään

laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*

Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Harvinainen*: **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]**	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaa-linen verenvuoto**	*Yleinen[b]:* **verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Harvinainen:* **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto**

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **Trombo-sytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombosytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombo-sytopenia**	*Hyvin yleinen:* **Trombosytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombosytopenia**	*Tuntematon:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombosytope-nia**	*Yleinen:* **Trombosytoosi[β]** **Trombo-sytopenia** *Hyvin harvinainen:* **Immuno-allerginen trombosytope-nia**

[β:] verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* -järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von

Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen.
Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna; yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt.
Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008 #p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU

(40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja 31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää). Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Lumelääke n (%)**
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia *p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut

olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito.Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)**
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat: − enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5) − enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)

Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu

enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 %:n suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.

Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali.

Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste

8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,2 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:

- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on sininen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalinen neulansuojus; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive - neulansuojalaite.

Pakkauksessa on

- 1, 2, 6, 10, 20 tai 50 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 20, 50 tai 90 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10 tai 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

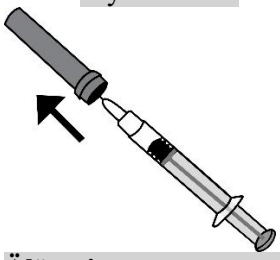
2) Istu tai makaamukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

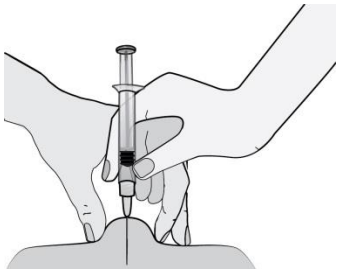


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.

Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

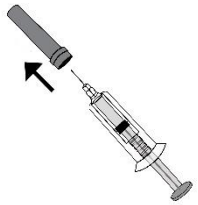
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

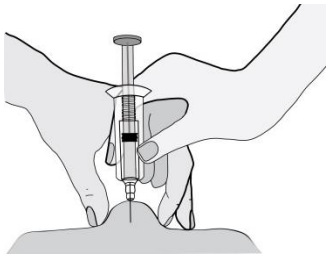


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

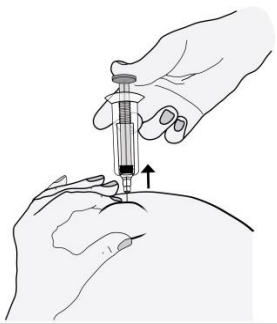
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



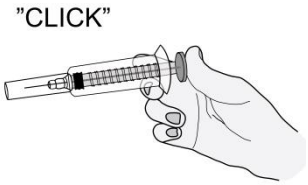
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty UltraSafe Passive -neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

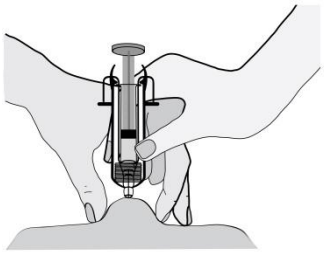
4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

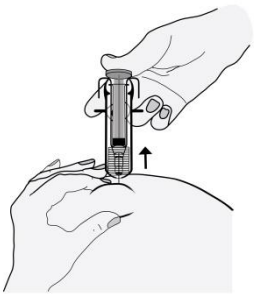
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen.

11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita

astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.

- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.

- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).

- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

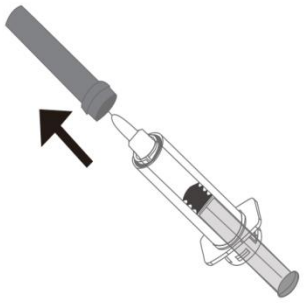
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

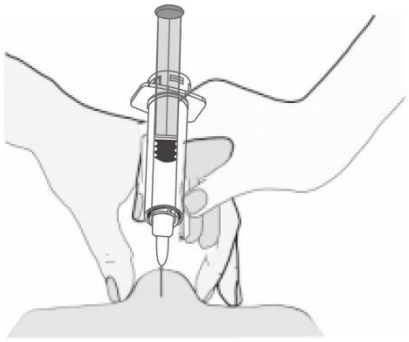


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

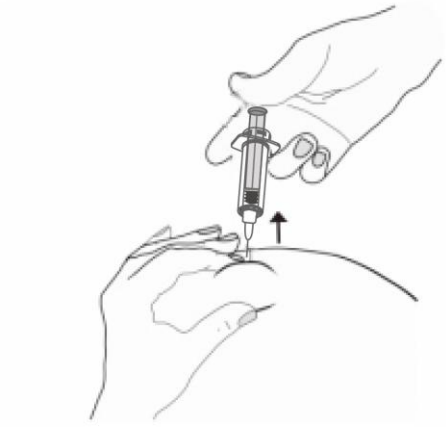
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



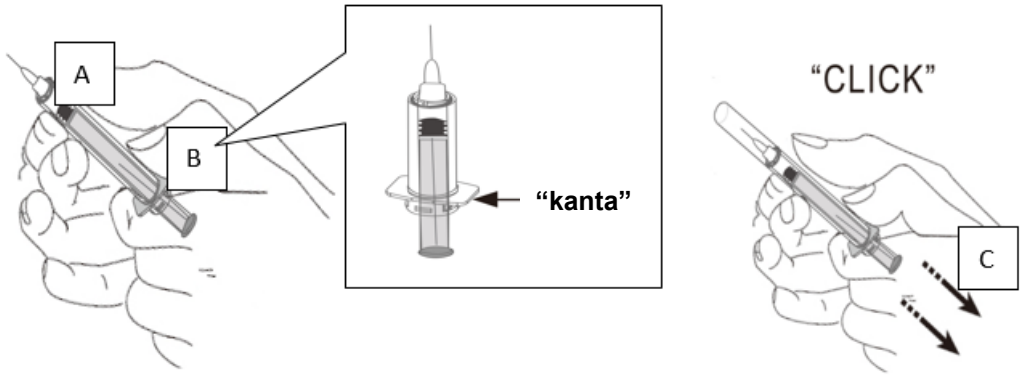
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Pidä ruiskusta tukevasti kiinni yhdellä kädellä (A). Ota toisella kädellä kiinni ruiskun kantaosan "siivekkeistä" (B) ja vedä kantaa, kunnes kuulet naksahduksen (C). Käytetty neula on nyt täysin suojattu.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 4 000 anti-Xa IU (joka vastaa 40 mg:aa) 0,4 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia. Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi

leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut. Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.

- Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
- Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

Hoidettaessa epästabiilia angina pectoristа ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.

Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.

- Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
- Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

- Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta

Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt ruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan

annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	**Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen**
[Kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiini antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava

enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.
- *Hoitoon käytetyt annokset*

  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus

- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossapitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen

annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti
Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromblooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromblooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)
Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
- trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- dekstraani 40

- systeemiset glukokortikoidit.

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.

Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.
Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologis allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kutenmuitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoemboliaa	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Harvinainen*: **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]**	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaa-linen verenvuoto**	*Yleinen[b]:* **verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Harvinainen:* **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto**

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoemboliaa	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **Trombo-sytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombo-sytopenia**	*Hyvin yleinen:* **Trombosytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombosytopenia**	*Tuntematon:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombosytope-nia**	*Yleinen:* **Trombosytoosi[β]** **Trombo-sytopenia** *Hyvin harvinainen:* **Immuno-allerginen trombosytopenia**

[β:] verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon.

Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen.
Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimoperäistä tromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008 #p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin

saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja 31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Lumelääke n (%)**
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia *p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatrumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)**
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat: − enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5) − enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriuma 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriuma 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombboottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)

muu kuin kuolemaan johtanut)							
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta- annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste

8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,4 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:

- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on keltainen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalinen neulansuojus; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Pakkauksessa on:

- 2, 5, 6, 10, 20, 30 tai 50 esitäytettä ruiskua
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 tai 90 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 2, 6, 10, 20 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

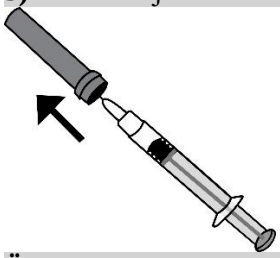
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

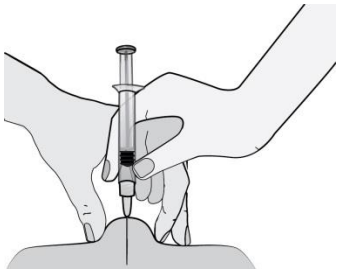


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

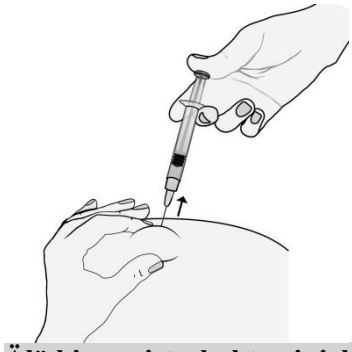
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan.

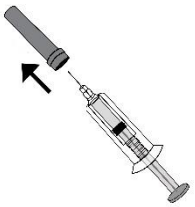
Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

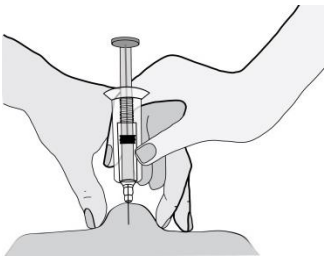


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

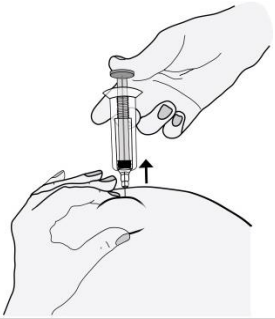
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



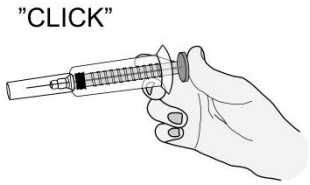
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty UltraSafe Passive neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

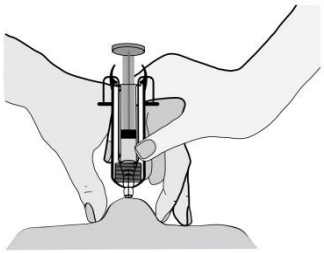
Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.
4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

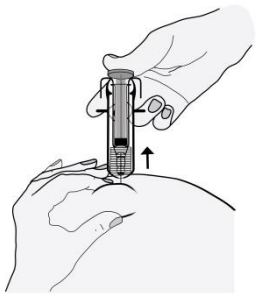
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen..

11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita

astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.

- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.

- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).

- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

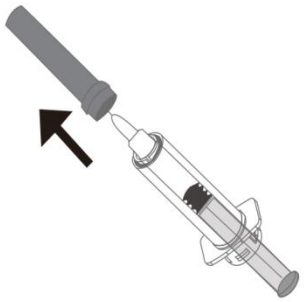
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

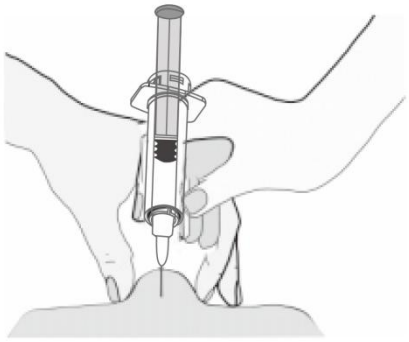


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. . Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

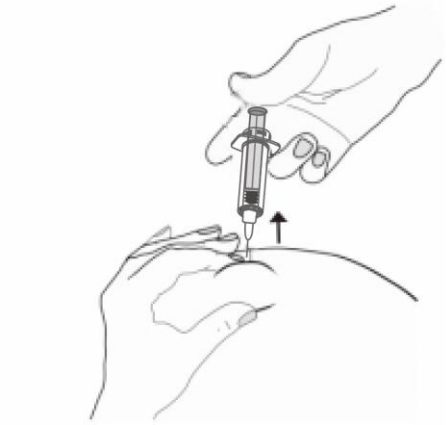
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



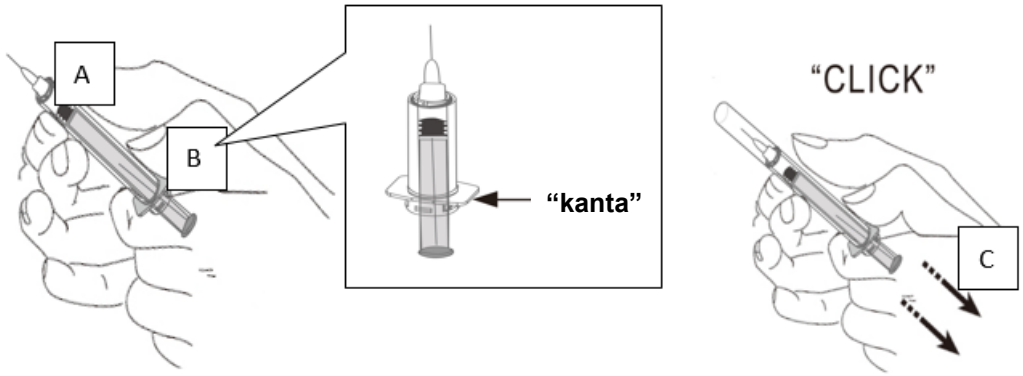
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Pidä ruiskusta tukevasti kiinni yhdellä kädellä (A). Ota toisella kädellä kiinni ruiskun kantaosan "siivekkeistä" (B) ja vedä kantaa, kunnes kuulet naksahduksen (C). Käytetty neula on nyt täysin suojattu.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

EU/1/16/1132/096
EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/116

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 6 000 anti-Xa IU (joka vastaa 60 mg:aa) 0,6 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Llaskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairaudens (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.

- Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
- Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)
Hoidettaessa epästabiilia angina pectoristä ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.

Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
    - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
    - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt ruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle
Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen

injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiollalla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	**Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen**
[Kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava

enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.
- *Hoitoon käytetyt annokset*

  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys
Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossapitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti
Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).
Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
- trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- dekstraani 40
- systeemiset glukokortikoidit.

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.

Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.
Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli

syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologis allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma

Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoemboliа	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Harvinainen*: **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]**	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaa-linen verenvuoto**	*Yleinen[b]:* **verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Harvinainen:* **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto**

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoemboliа	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **Trombo-sytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombo-sytopenia**	*Hyvin yleinen:* **Trombosytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombosytopenia**	*Tuntematon:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombosytope-nia**	*Yleinen:* **Trombosytoosi[β]** **Trombo-sytopenia** *Hyvin harvinainen:* **Immuno-allerginen trombosytope-nia**

[β:] verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von

Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008 #p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin

saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja 31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla[13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Lumelääke n (%)**
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia *p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)**
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat: − enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5) − enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)

Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu

enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.

Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali.

Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai

sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste
8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,6 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on oranssi polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalinen neulansuojus; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Pakkauksessa on:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10, 12, 20, 24 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

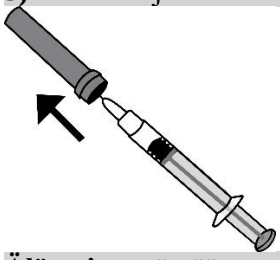
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteeen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

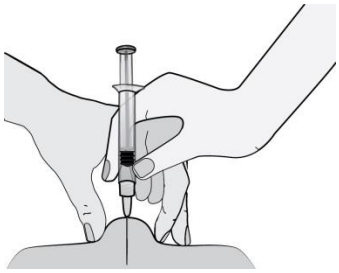


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

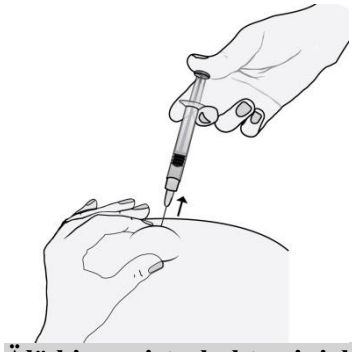
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan.

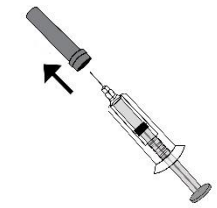
Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

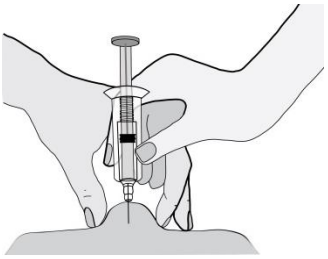


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

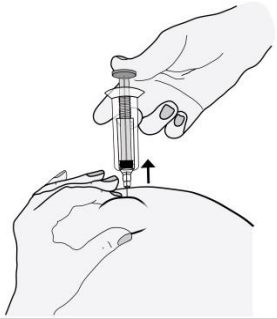
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



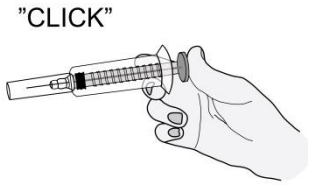
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on UltraSafe Passive -neulansuojallaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty UltraSafe Passive neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

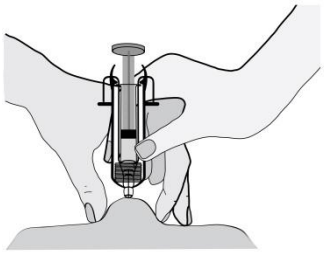
Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.
4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

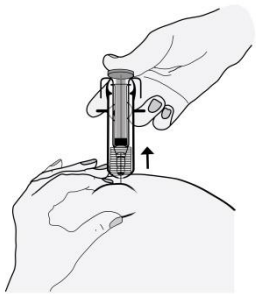
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen..

11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita

astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.

- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.

- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).

- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

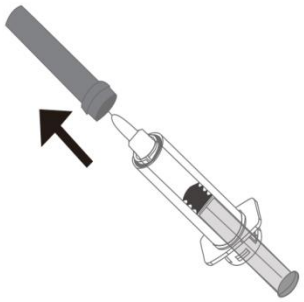
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

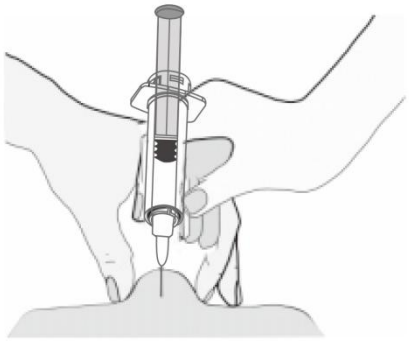


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

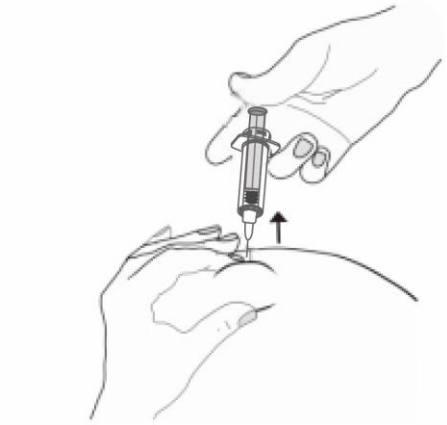
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



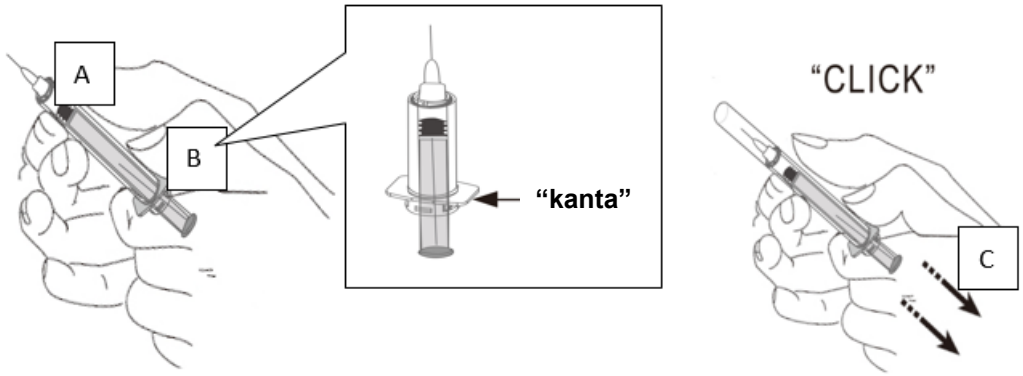
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Pidä ruiskusta tukevasti kiinni yhdellä kädellä (A). Ota toisella kädellä kiinni ruiskun kantaosan "siivekkeistä" (B) ja vedä kantaa, kunnes kuulet naksahduksen (C). Käytetty neula on nyt täysin suojattu.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099
EU/1/16/1132/100

EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 8 000 anti-Xa IU (joka vastaa 80 mg:aa) 0,8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Llaskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia. Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu

hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut. Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.

- Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
- Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)
Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.

Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.

- Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
- Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt kertakäyttöruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessäruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan

annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus

Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

- Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta

Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	**Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**		**Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen**
[Kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Anto spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.
- *Hoitoon käytetyt annokset*

  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annostuksen sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine

- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossapitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään

manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmsite sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ” natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
    - trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
    - dekstraani 40
    - systeemiset glukokortikoidit.

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.

Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.
Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski.

Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologisallerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoemboliа	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Harvinainen*: **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]**	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaa-linen verenvuoto**	*Yleinen[b]:* **verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Harvinainen:* **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto**

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombo osi, johon saattaa liittyä keuhkoemboliа	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **Trombo-sytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombo-sytopenia**	*Hyvin yleinen:* **Trombosytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombosytopenia**	*Tuntematon:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombosytope-nia**	*Yleinen:* **Trombosytoosi[β]** **Trombo-sytopenia** *Hyvin harvinainen:* **Immuno-allerginen trombosytopenia**

[β:] verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von

Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008 #p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin

saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja 31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Lumelääke n (%)**
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia *p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatrumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7%.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia
Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)**
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat: – enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5) – enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatrumia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)

kuolemaan johtanut)							
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen-aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml..

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste

8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,8 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on punainen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalinen neulansuojus; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Pakkauksessa on:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10, 12, 20, 24 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

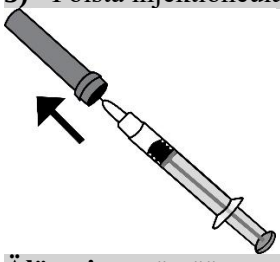
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

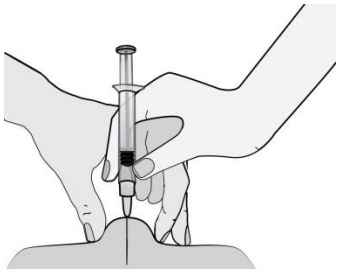


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

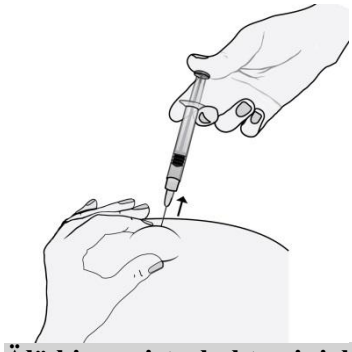
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan.

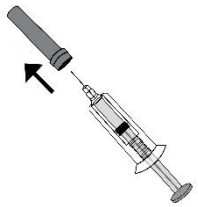
Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

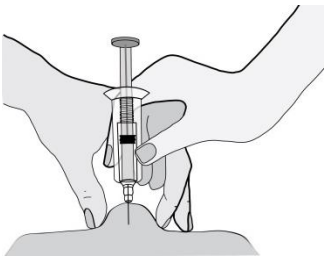


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

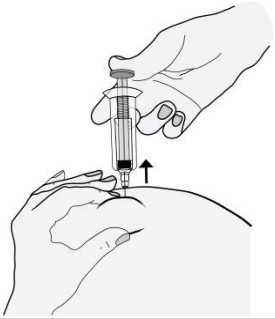
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



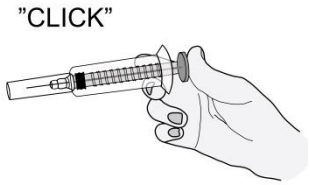
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty UltraSafe Passive neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

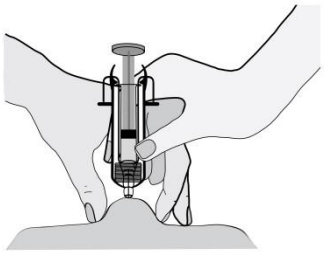
4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

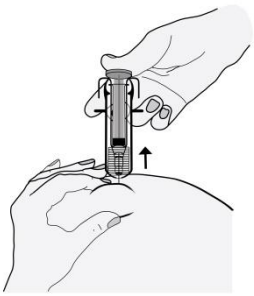
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen..

11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita

astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite

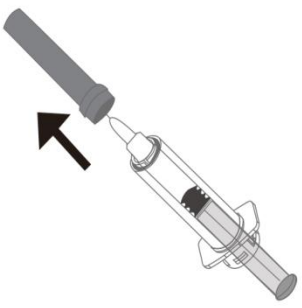
Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.



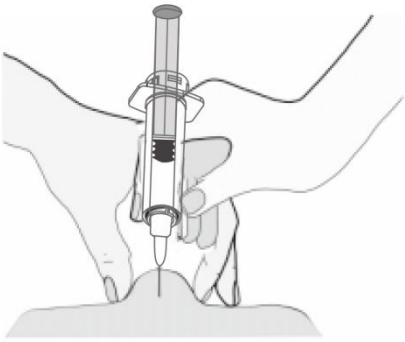
Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan

äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

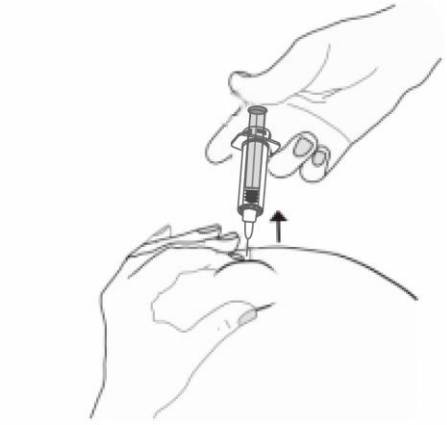
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



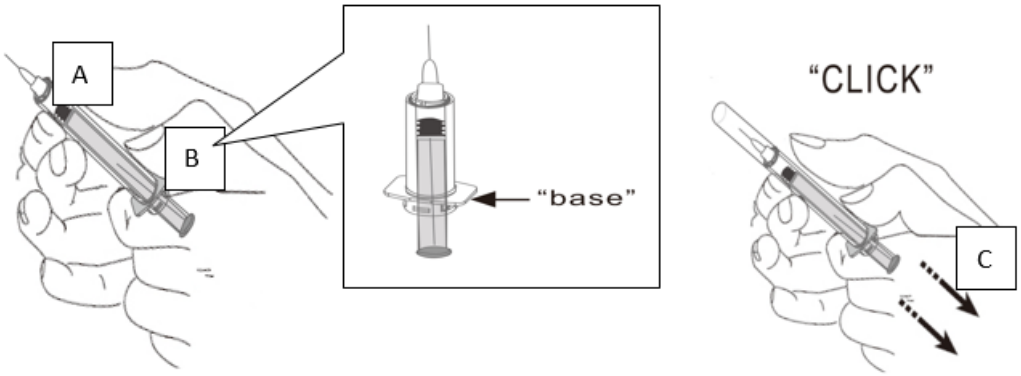
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Pidä ruiskusta tukevasti kiinni yhdellä kädellä (A). Ota toisella kädellä kiinni ruiskun kantaosan "siivekkeistä" (B) ja vedä kantaa, kunnes kuulet naksahduksen (C). Käytetty neula on nyt täysin suojattu.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

EU/1/16/1132/123

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 000 IU/ml (100 mg/ml) injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 10 000 anti-Xa IU (joka vastaa 100 mg:aa) 1 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia. Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu

hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut. Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.

- Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
- Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)
Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.

Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.

- Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
- Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt ruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan

annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	**Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)**	**Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen**
[Kg]	**IU**	**[mg]**	**[ml]**
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava

enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.
- *Hoitoon käytetyt annokset*

  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessäon pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annostuksen sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edeltävän edellisen aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus

- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä. vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossapitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen

annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboosejal raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmsite sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
    - trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin

sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- dekstraani 40
- systeemiset glukokortikoidit.

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.
Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologisallerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus
Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Harvinainen*: **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]**	*Hyvin yleinen:* **verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaa-linen verenvuoto**	*Yleinen[b]:* **verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Harvinainen:* **retroperitoneaalinen verenvuoto**	*Yleinen:* **Verenvuoto[α]** *Melko harvinainen*: **kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto**

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* **Trombo-sytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombo-sytopenia**	*Hyvin yleinen:* **Trombosytoosi[β]** *Yleinen:* **Trombosytopenia**	*Tuntematon:* **Trombo-sytopenia**	*Melko harvinainen:* **Trombosytope-nia**	*Yleinen:* **Trombosytoosi[β]** **Trombo-sytopenia** *Hyvin harvinainen:* **Immuno-allerginen trombosytope-nia**

[β:] verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi

aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008 #p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537		

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon

pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Lumelääke n (%)**
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia *p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatrumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatrumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	**Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)**	**Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)**
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat: − enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5) − enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatrumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatrumia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)

kuolemaan johtanut)							
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg),

100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien

hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste

8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on musta polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalisella neulansuojuksella; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Pakkauksessa on:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 tai 90 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10, 12, 20, 24 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

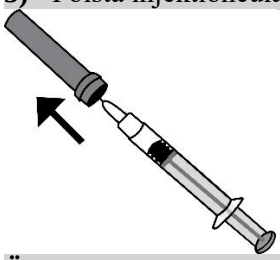
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

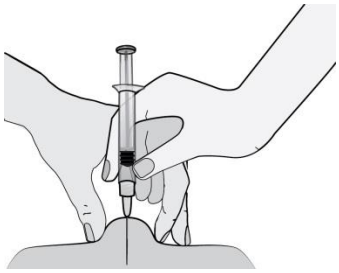


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

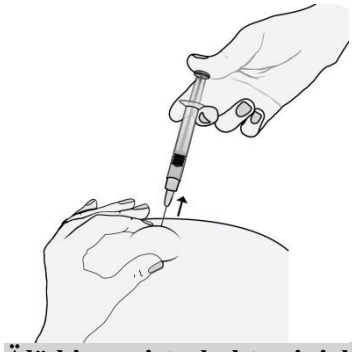
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan.

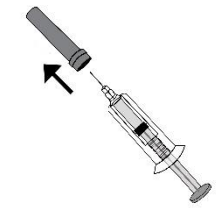
Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

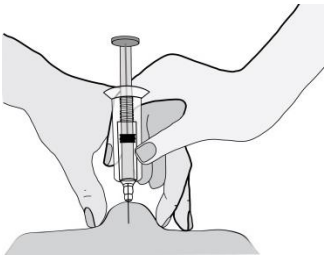


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

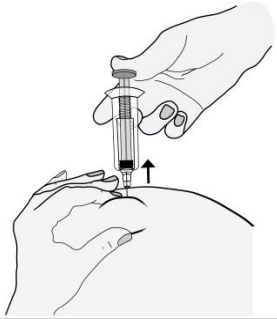
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



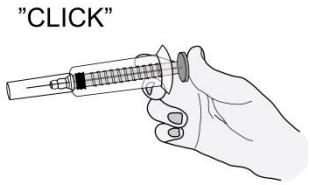
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty UltraSafe Passive neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

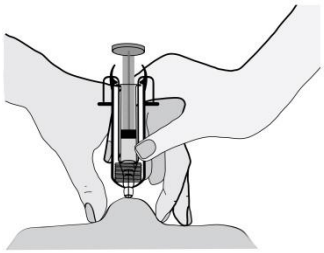
4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin

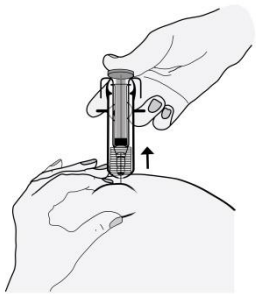
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen..

11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita

astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite

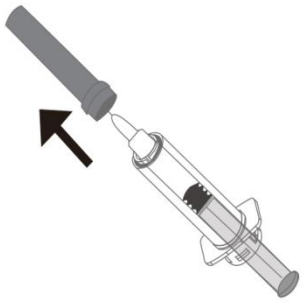
Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.
Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

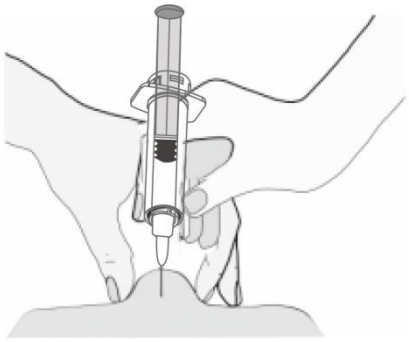


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

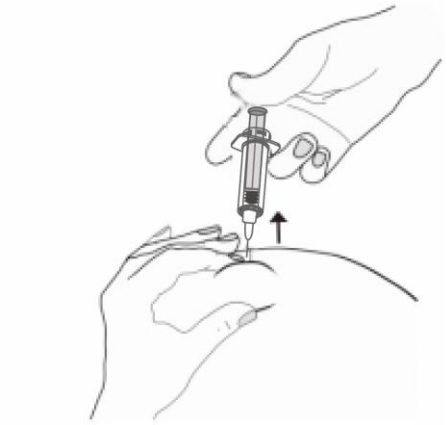
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



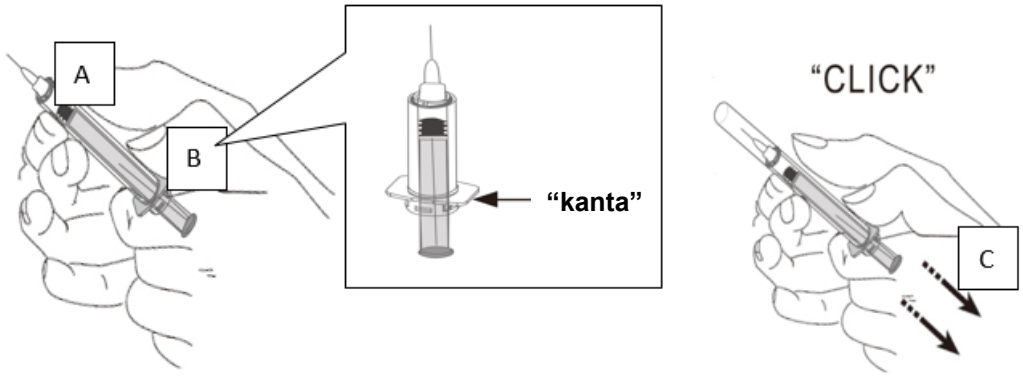
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Pidä ruiskusta tukevasti kiinni yhdellä kädellä (A). Ota toisella kädellä kiinni ruiskun kantaosan "siivekkeistä" (B) ja vedä kantaa, kunnes kuulet naksahduksen (C). Käytetty neula on nyt täysin suojattu.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/089
EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108

EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 12 000 anti-Xa IU (joka vastaa 120 mg:aa) 0,8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

-epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
-akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide .

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen.

Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky ei enää ole merkittävästi alentunut.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
    - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
    - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa.
Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.
  Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta "Iäkkäät potilaat".
  - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta "Munuaisten vajaatoiminta" ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta "Munuaisten vajaatoiminta" ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt ruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.
Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml.

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.
Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti.
Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Anto spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali- tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.

- *Hoitoon käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariininatriumia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

<u>Jäljitettävyys</u>

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariininatriumin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan epiduraali- tai spinaalipunktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia
Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:
Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet

- trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- dekstraani 40
- systeemiset glukokortikoidit.

Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet
Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariininatriumia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli

syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus" jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologisallerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema

Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen*: Verenvuoto[α] *Harvinainen :* Retroperi-toneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α]	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen:* Kallonsisäinen verenvuoto, retroperiton eaa-linen verenvuoto	*Yleinen*[b]*:* verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen :* Retroperi-toneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen:* Kallonsisäinen verenvuoto, retroperi-toneaalinen verenvuoto

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen*: Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombosytopenia	*Melko harvinainen:* Trombo-sytopenia	*Hyvin yleinen*: Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombo-sytopenia	*Tuntematon:* Trombo-sytopenia	*Melko harvinainen:* Trombo-sytopenia	*Yleinen:* Trombosytoosi[β] Trombosytopenia *Hyvin harvinainen:* Immuno-allerginen trombosytopenia

[β]: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* -järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von

Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen.
Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna; yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt.
Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008
#p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariininatriumryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja 31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon

pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää). Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia
* p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia

laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito.Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat
*95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat:
- enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5)
- enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.

Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)

Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin (suhteellisen riskin vähenemä 16,6 %) päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %). Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.

Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, p = 0,27 yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän (p < 0,0001) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 %:n suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi (p < 0,0001) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 %

suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta ja se oli kaksi kertaa vuorokaudessa annettujen toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) jälkeen 0,13 IU/ml ja kerran vuorokaudessa annettujen toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jälkeen 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen

potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste

8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,8 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja jossa on violetti polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite.

Pakkauksessa on:
- 2, 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua
- 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

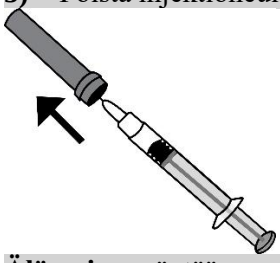
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

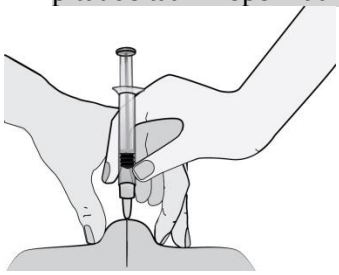


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.

Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojus, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

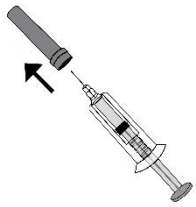
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

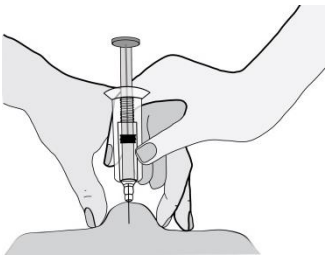


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

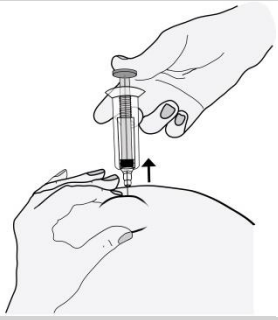
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



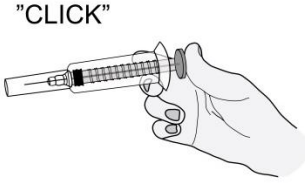
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 15 000 anti-Xa IU (joka vastaa 150 mg:aa) 1 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku (injektioneste).
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektio tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri
Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen.

Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky ei enää ole merkittävästi alentunut.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
    - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
    - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla
Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito
Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa.
Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille ja potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana
Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.
  Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta "Iäkkäät potilaat".
  - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta "Munuaisten vajaatoiminta" ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille ei saa aluksi käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta "Munuaisten vajaatoiminta" ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

1) Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
2) Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Kertakäyttöiset esitäytetyt ruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

Ampulleja tai moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Huomattava käytettäessä esitäytettyjä ruiskuja, joissa on automaattinen turvalaite: turvalaite aktivoituu pistoksen antamisen jälkeen (katso käyttöohjeet kohdasta 6.6).

Jos potilas antaa pistoksen itse, häntä on neuvottava noudattamaan tämän lääkevalmisteen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla se riittävällä määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.
Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml.

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
[kg]	IU	[mg]	[mL]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, jotta INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.
Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiinin antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti.
Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali- tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) -esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.
- *Hoitoon käytetyt annokset*

  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-Iia-aktiivisuuden, yksikköjen, annos sekä kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen leikkaus tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan epiduraali- tai spinaalipunktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa, eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:
Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet:

- trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
  dekstraani 40

- systeemiset glukokortikoidit.

Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet
Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.
Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli

syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg) ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus" jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologisallerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema

Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen*: Verenvuoto[α] *Harvinainen:* Retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α]	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen:* Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen*[b]*:* verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen:* Retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen:* Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen*: Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombosytopenia	*Melko harvinainen:* Trombosytopenia	*Hyvin yleinen*: Trombo-sytoosi[β] *Yleinen:* Trombo-sytopenia	*Tuntematon:* Trombo-sytopenia	*Melko harvinainen:* Trombo-sytopenia	*Yleinen:* Trombosytoosi[β] Trombosytopenia *Hyvin harvinainen:* Immuno-allerginen

						trombosytopenia

β: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg), ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) AT-III-riippuvainen inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen.
Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimoperäistä tromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt.
Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008
#p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25. ja 31. päivän välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg:n) tai 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV), akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg:n) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13, 9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia
* p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg:n) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut

olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat
*95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat:
- enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0–3,5)
- enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2–1,7).

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatrumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatrumia 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli

oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	**Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)

Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktin ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %) päivänä 14. Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten

30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimatonta hepariinia saaneessa ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % (p < 0,001).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan; hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin (p < 0,001).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, p = 0,27 yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin ja kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän (p < 0,0001) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi (p < 0,0001) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4), eikä maksakirroosipotilaille (Child–Pugh-luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää.
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg:n) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein, aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja

keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle annon jälkeen anti-IIa-aktiivisuus plasmassa oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistettujen annosten jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg:n) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child–Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden

pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg:n) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m^2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU:n (40 mg:n) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk, ei ilmennyt näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku

3 vuotta

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosia sisältävällä injektionesteisiin käytettävällä vedellä laimennettu lääkevalmiste

8 tuntia

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja jossa on tummansininen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite.

Pakkauksessa on:
- 2, 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua
- 10 tai 30 esitäytettä ruiskua, joissa on neulansuojus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojalaitetta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.

- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

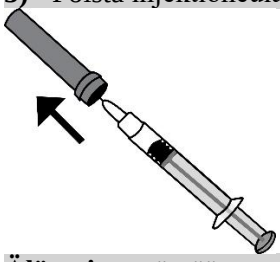
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

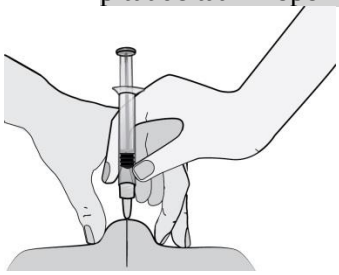


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.

Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

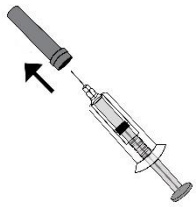
Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojalaite
Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojus, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

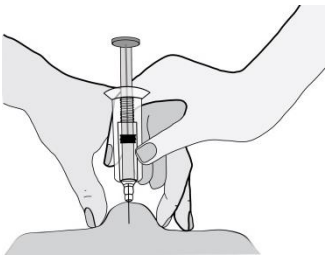


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

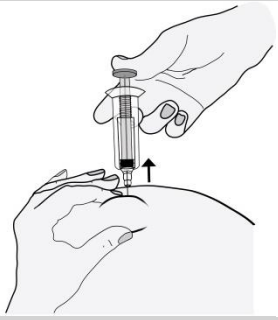
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



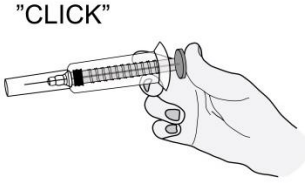
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/070
EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/080

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 30 000 anti-Xa IU (joka vastaa 300 mg:aa) 3,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Bentsyylialkoholi (45 mg/3,0 ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian (VTE) riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri

Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
    - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
    - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla

Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille, potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos

esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.
  Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
  - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tietoa ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille aluksi ei saa käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Inhixa-moniannosinjektiopullo sisältää bentsyylialkoholia, ja sitä ei saa antaa vastasyntyneille tai vastasyntyneille keskosille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Inhixa-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.
- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä, ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa, koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittävällä määrällä infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti infuusionesteisiin käytettävän 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan:

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, että INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

– *Profylaksiaan käytetyt annokset*

Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.

– *Hoitoon käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille, bentsyylialkoholille tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa

- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

Bentsyylialkoholin takia (ks. kohta 6.1), enoksapariininatriumia moniannosinjektiopullossa ei saa antaa vastasyntyneille tai ennenaikaisesti syntyneille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen ja kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kutenmuitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromblooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä
Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromblooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.
Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”) (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta. Bentsyylialkoholi voi myös aiheuttaa myrkyllisiä reaktioita vauvoilla ja alle 3-vuotiailla kumuloitumisen lisääntyneen riskin takia.
Suuria tilavuuksia bentsyylialkoholia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta tai raskaana olevilla naisilla bentsyylialkoholin kumuloitumisen ja toksisuuden riskin (metabolinen asidoosi) takia.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

– *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*

- trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
- dekstraani 40
- systeemiset glukokortikoidit.

– *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Koska bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan, suositellaan käyttämään valmistetta, joka ei sisällä bentsyylialkoholia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä, tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<u>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</u>

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman, tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen*: retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α]	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen*: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen[b]:* verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen:* retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen*: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombosytopenia	*Melko harvinainen:* Trombosytopenia	*Hyvin yleinen:* Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombosytopenia	*Tuntematon:* Trombosytopenia	*Melko harvinainen:* Trombosytopenia	*Yleinen:* Trombosytoosi[β] Trombosytopenia *Hyvin harvinainen:* Immuno-allerginen

						trombosytopenia

β: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”) (ks. kohta 4.3).
Bentsyylialkoholi voi myös aiheuttaa myrkyllisiä reaktioita vauvoilla ja alle 3-vuotiailla kumuloitumisen lisääntyneen riskin takia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan

lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava-aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg) ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvainen muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen:
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008
#p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU

(40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.ja 31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV); akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)

• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat, ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia
Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat
*95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat:
- enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0 – 3,5)

- enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2 – 1,7).

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriumia100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai dalteparriinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n	**Enoksa-pariini, kaikki**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt**
		Enoksa-pariini	**Enoksa-pariini**	**Enoksa-pariini**	**Enoksa-pariini**	**Enoksa-pariini,**	

luottamus-väli)	hoito-ohjelmat	kerran vuoro-kaudessa	kaksi kertaa vuoro-kaudessa	kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa	kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa	useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto	pienimole-kyyliset hepariinit
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito
Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT)

perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin tai kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4) eikä maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen

jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää:
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Plasman anti-IIa-aktiivisuus ihon alle annon jälkeen oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annoksen jälkeen.

Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child-Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU (40 mg) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10

mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.
Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avattu lääkevalmiste

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina avaamisen jälkeen 28 päivän ajan 25 °C lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä lääkevalmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää alle 25 °C lämpötilassa. Muut säilytysajat ja -olosuhteet avaamisen jälkeen ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu lääkevalmiste (laimentamiseen käytetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä).

Laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 8 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.
Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei sitä laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
Säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen ja lääkkeen laimennuksen jälkeen ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

3 ml liuosta kirkkaassa ja värittömässä tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on kuminen tulppa ja valkoinen alumiinimuovinen korkki, pakattuna pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo sisältäen 3 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Enoksapariininatriumia voi turvallisesti antaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta .2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/071

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatriumia 50 000 anti-Xa IU (joka vastaa 500 mg:aa) 5,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Bentsyylialkoholi (75 mg/5,0 ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian (VTE) riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri

Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen.
  - Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
  - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
  - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla

Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille, potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.
  Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
  - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tietoa ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille aluksi ei saa käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Inhixa-moniannosinjektiopullo sisältää bentsyylialkoholia, ja sitä ei saa antaa vastasyntyneille tai vastasyntyneille keskosille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää .

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean lääkeannoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä, ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa, koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittävällä määrällä infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti infuusionesteisiin käytettävän 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:

Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.
Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiinin antagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.

Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, että INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin
Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*

Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisenanestesian yhteydessä.

- *Hoitoon käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille, bentsyylialkoholille tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)

- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa
- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

Bentsyylialkoholin takia (ks. kohta 6.1), enoksapariininatriumia ei saa antaa moniannosinjektiopullossa vastasyntyneille tai ennenaikaisesti syntyneille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen ja kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3); Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.

Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kutenmuitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.
Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea- asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2).
Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromboseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromboseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).
Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.
Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”) (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta. Bentsyylialkoholi voi myös aiheuttaa myrkyllisiä reaktioita vauvoilla ja alle 3-vuotiailla kumuloitumisen lisääntyneen riskin takia.
Suuria tilavuuksia bentsyylialkoholia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta tai raskaana olevilla naisilla bentsyylialkoholin kumuloitumisen ja toksisuuden riskin (metabolinen asidoosi) takia.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos , eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta.

Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet:*
  - rtombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
  - dekstraani 40
  - systeemiset glukokortikoidit.

– *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Koska bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan, suositellaan käyttämään valmistetta, joka ei sisällä bentsyylialkoholia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä, tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen

(< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

<u>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</u>

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman, tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai

useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.
Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksias isä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen*: retroperi-toneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α]	*Hyvin yleinen:* verenvuoto[α] *Melko harvinainen*: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitonea a-linen verenvuoto	*Yleinen[b]:* verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen:* retroperi-toneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen*: kallonsisäinen verenvuoto, retroperi-toneaalinen verenvuoto

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisä-tautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimo-tromboosin ja keuhko-embolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* Trombo-sytoosi[β] *Yleinen:* Trombo sytopenia	*Melko harvinainen:* Trombosytopenia	*Hyvin yleinen:* Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombosytopenia	*Tuntematon:* Trombo-sytopenia	*Melko harvinainen:* Trombosytopenia	*Yleinen:* Trombosytosi[β] Trombosytopenia *Hyvin harvinainen:* Immuno-allerginen trombosytopenia

[β:] verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”) (ks. kohta 4.3).
Bentsyylialkoholi voi myös aiheuttaa myrkyllisiä reaktioita vauvoilla ja alle 3-vuotiailla kumuloitumisen lisääntyneen riskin takia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi.

Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg) ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvainen muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008
#p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus , annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.ja 31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV); akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi

laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa.Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatroumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatrumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 % .

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia
Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle	Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito

	n (%)	n (%)	n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat
*95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat:

- enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5)
- enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriumia100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombboottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu**

		hepariini n = 925	pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat	Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat					EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit
		Enoksa-pariini kerran vuoro-kaudessa	Enoksa-pariini kaksi kertaa vuoro-kaudessa	Enoksa-pariini kaksi kertaa – kerran vuoro-kaudessa	Enoksa-pariini kerran – kaksi kertaa vuoro-kaudessa	Enoksa-pariini, useampia kuin yksi hoito-ohjelman vaihto	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %) että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin tai kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun

taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4) eikä maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää:
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Plasman anti-IIa-aktiivisuus ihon alle annon jälkeen oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen

keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annoksen jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child-Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino

Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU (40 mg) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.
Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avattu lääkevalmiste

Lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina avaamisen jälkeen 28 päivän ajan 25°C lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä lääkevalmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää alle 25°C lämpötilassa. Muut säilytysajat ja -olosuhteet avaamisen jälkeen ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu lääkevalmiste (laimentamiseen käytetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä).

Laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 8 tunnin ajan 25°C lämpötilassa.
Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei sitä laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä.
Säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen ja lääkkeen laimennuksen jälkeen ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml liuosta kirkkaassa ja värittömässä tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on kuminen tulppa ja valkoinen alumiinimuovinen korkki, pakattuna pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 5 injektiopulloa sisältäen 5 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Enoksapariininatriumia voi turvallisesti antaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteen tai 5 % glukoosia siältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/072

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatriumia (enoxaparinum natricum) 100 000 anti-Xa IU (joka vastaa 1000 mg:aa) 10,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia.

Enoksapariininatrium on biologinen aine, jota saadaan emäksisellä depolymerisaatiolla hepariinin bentsyyliesteristä, joka on peräisin sian suolen limakalvosta.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Bentsyylialkoholi (150 mg/10,0 ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Inhixa on tarkoitettu aikuisille:
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan kohtalaisen tai suuren riskin omaaville leikkauspotilaille, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan sisätautipotilaille, joilla on akuutin sairauden (kuten akuutin sydämen vajaatoiminnan, hengitysvajauksen, vaikean infektion tai reumataudin) ja liikuntarajoitteisuuden vuoksi suurentunut laskimotromboembolian (VTE) riski.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisyyn aktiivista syöpää sairastaville potilaille.
Tromboosien ehkäisyyn kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:

- epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilailla, joiden riski on kohtalainen tai suuri

Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariininatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.
- Suositeltu enoksapariininatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariininatriumhoidon profylaktinen aloittaminen katsotaan aiheelliseksi aiemmin kuin 12 tuntia ennen leikkausta (esim. lykättyä ortopedista leikkausta odottaville potilaille, joilla on suuri riski), viimeinen injektio on annettava viimeistään 12 tuntia ennen leikkausta ja hoitoa jatketaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta.
    - Suurten ortopedisten leikkausten yhteydessä potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 5 viikon ajan.
    - Vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksissa, joissa laskimoperäisen tromboembolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla

Enoksapariininatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariininatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävän hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Enoksapariininatriumia voidaan antaa injektiona ihon alle joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Lääkäri valitsee enoksapariinihoito-ohjelman yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboembolian uusiutumisen riski on pieni. Hoitoa annoksella 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa pitää käyttää kaikille muille potilaille, kuten ylipainoisille potilaille, potilaille, joilla on oireinen keuhkoembolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboembolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariininatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisyssä aktiivista syöpää sairastaville potilaille lääkärin on arvioitava huolellisesti potilaskohtainen tromboembolia- ja verenvuotoriski.
Suositeltu annos on 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa injektiona ihon alle 5–10 päivän ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa injektiona ihon alle enintään 6 kuukauden ajan. Jatkuvan antikoagulanttihoidon hyöty on arvioitava uudelleen 6 hoitokuukauden jälkeen.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Suositeltu enoksapariininatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg).
Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

Hemodialyysin aikana enoksapariininatrium on pistettävä dialyysikierron valtimolinjaan hoitoa aloitettaessa. Tämän annoksen teho on tavallisesti riittävä 4 tunnin hemodialyysissä, mutta jos

esimerkiksi normaalia pidemmässä hemodialyysissä muodostuu fibriinirenkaita, voidaan antaa 50–100 IU/kg:n (0,5–1 mg/kg) lisäannos.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat enoksapariininatriumia joko profylaksiana tai hoitona hemodialyysien aikana.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariininatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää.
  Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta aloitusannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.

- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariininatriumannos on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihiutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariininatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - Annos vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
  - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariininatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariininatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat
Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tietoa ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat
Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille missään käyttöaiheessa, ST-nousuinfarktia lukuun ottamatta, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4).
Akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa vähintään 75-vuotiaille iäkkäille potilaille aluksi ei saa käyttää laskimobolusta. Hoito aloitetaan annoksella 75 IU/kg (0,75 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 7 500 IU (75 mg) ja sen jälkeen ihon alle annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2), joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa näitä potilaita (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Annokset potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min):

Käyttöaihe	Annostusohjelma
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x 3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suositellut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositelle potilailla, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, tällaisten potilaiden huolellinen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Inhixa-moniannosinjektiopullo sisältää bentsyylialkoholia, ja sitä ei saa antaa vastasyntyneille tai vastasyntyneille keskosille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Inhixa-valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi lihakseen, eikä tätä antoreittiä pidä käyttää.

Enoksapariininatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennettyyn hoitoon aktiivista syöpää sairastaville potilaille sekä, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.
- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Moniannosinjektiopulloja käytettäessä suositellaan tuberkuliiniruiskun tai vastaavan käyttöä, jotta voidaan varmistua oikean annoksen vetämisestä ruiskuun.

Pistotekniikka ihon alle
Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariininatrium annetaan syvänä ihonalaisena injektiona.

Esitäytettyjä ruiskuja käytettäessä, ruiskusta ei pidä poistaa ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkevalmisteen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalisesti vasemman ja oikean puolen välillä.

Neula työnnetään kohtisuorassa, koko pituudeltaan ihopoimuun, jota pidetään kevyesti peukalon ja etusormen välissä. Ihopoimu pidetään koholla niin kauan, että injektio on annettu kokonaan. Pistoskohtaa ei saa hieroa injektion annon jälkeen.

Laskimo(bolus)injektio (vain akuutin ST-nousuinfarktin hoidossa)
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan yhdellä laskimobolusinjektiolla, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua.
Enoksapariininatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariininatriumin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittävällä määrällä infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä ennen enoksapariininatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkevalmisteesta. Enoksapariininatrium voidaan antaa turvallisesti infuusionesteisiin käytettävän 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa.

3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus
Enoksapariininatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitäytettyä mitta-asteikollista ruiskua. Ylimääräinen lääkeaine on poistettava, niin että ruiskuun jää vain 3 000 IU (30 mg) eli 0,3 ml. 3 000 IU:n (30 mg) annos voidaan sitten pistää suoraan laskimolinjaan.

Lisäbolus perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen yhteydessä, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta
Kun potilaalle tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, on annettava lisäksi 30 IU/kg:n (0,3 mg/kg) laskimobolus, jos viimeisin ihon alle annettu annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta.

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääkevalmiste laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).
Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavasti:
Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

Kun laimennettu lääkeliuos on valmis, pistettävä määrä voidaan laskea käyttämällä seuraavaa kaavaa [laimennetun liuoksen määrä (ml) = potilaan paino (kg) x 0,1] tai alla olevaa taulukkoa. Laimennus on suositeltavaa tehdä välittömästi ennen käyttöä.

Laskimolinjaan pistettävä määrä liuosta, joka on laimennettu pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml

Paino	Tarvittava annos 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
[kg]	IU	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Injektio valtimolinjaan:
Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariininatriumista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Siirtyminen enoksapariininatriumista K-vitamiiniantagonisteihin ja päinvastoin
Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiiniantagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.
Koska K-vitamiiniantagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariininatriumhoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, että INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.
Siirryttäessä K-vitamiiniantagonistista enoksapariiniin K-vitamiiniantagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

Siirtyminen enoksapariininatriumista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

Enoksapariininatriumhoitoa saavilla potilailla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariininatriumannos normaalisti annettaisiin, ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otettaisiin.

Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

Jos lääkäri päättää antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-tai spinaalianestesian/analgesian tai lannepiston yhteydessä, suositellaan tarkkaa neurologista seurantaa neuraksiaalisen hematooman riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

- *Profylaksiaan käytetyt annokset*
  Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.
  Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin.
  Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitys 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovellu käytettäväksi neuraksiaalisen anestesian yhteydessä.

- *Hoitoon käytetyt annokset*
  Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriumannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).
  Kestokatetria käytettäessä on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katetrin poistamista.
  Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katetrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin.
  Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriumannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katetrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.
Niin ikään spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariininatrium on vasta-aiheista, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille, bentsyylialkoholille tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on todettu immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden 100 päivän aikana tai vasta-aineita veressä (ks. myös kohta 4.4)
- potilaalla on aktiivinen kliinisesti merkittävä verenvuoto tai tila, johon liittyy suuri verenvuotoriski, kuten äskettäinen hemorraginen aivohalvaus, maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, todettu tai epäilty ruokatorven suonikohju, arteriovenoosinen epämuodostuma, aneurysma verisuonessa tai merkittävä epämuodostuma selkäydinkanavan tai aivojen verisuonistossa

- potilaalle on annettu spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallinen/alueellinen anestesia viimeksi kuluneiden 24 tunnin sisällä, kun enoksapariinia käytetään hoidolliseen tarkoitukseen (ks. kohta 4.4).

Bentsyylialkoholin takia (ks. kohta 6.1), enoksapariininatriumia moniannosinjektiopullossa ei saa antaa vastasyntyneille tai ennenaikaisesti syntyneille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyylisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annoksen ja kliinisen tehon ja turvallisuuden suhteen. Tämä aiheuttaa eroja farmakokinetiikassa ja biologisessa aktiivisuudessa (esim. antitrombiiniaktiivisuus ja verihiutaleinteraktiot). Kunkin lääkevalmisteen käytössä on otettava huomioon sitä koskevat käyttöohjeet ja noudatettava niitä.

Potilaalla aiemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT)

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edellisen päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3). Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.
Enoksapariininatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin, eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

Verihiutalemäärän seuranta

Syöpää sairastavilla potilailla, joiden verihiutalemäärä on alle 80 G/l, antikoagulanttihoitoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti, ja huolellista seurantaa suositellaan.

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.
Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.
Siksi suositellaan verihiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.
Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistokohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin.
Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja aloittaa potilaalle muu, ei-hepariinipohjainen antikoagulanttihoito, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

Verenvuoto

Kutenmuitakin antikoagulantteja käytettäessä, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitettävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Enoksapariininatriumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

- heikentynyt hemostaasi
- aikaisempi peptinen haavauma
- äskettäinen aivoinfarkti
- vaikea-asteisesti kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmäleikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Laboratoriokokeet

Laskimotromboembolian ehkäisemiseen käytettävinä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.
Suuria annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto

Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariininatriumista (ks. myös kohta 4.3).
Joissakin tapauksissa enoksapariininatriumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatriumin annos on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkevalmisteiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatriumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatriumin käyttöä epiduraali- tai spinaalianestesian/kivunlievityksen tai lannepiston yhteydessä, jotta samanaikaiseen käyttöön liittyvä vuotoriski voidaan minimoida (ks. kohta 5.2). Epiduraalikatetrin asettaminen ja poisto tai lannepisto kannattaa tehdä silloin, kun enoksapariininatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on syytä käyttää tarkkaa harkintaa, sillä enoksapariininatriumin poistuminen on heillä hitaampaa (ks. kohta 4.2).

Lääkärin päätös antaa antikoagulanttihoitoa epiduraali-/spinaalianestesian tai lannepiston yhteydessä edellyttää tiheää seurantaa, jotta havaitaan neurologisen heikentymisen oireet ja merkit, kuten keskilinjan selkäkipu, tunto- ja liikepuutokset (alaraajojen puutuminen tai heikkous) ja suolen ja/tai rakon toimintahäiriöt. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos jokin edellä mainituista merkeistä tai oireista ilmaantuu. Jos epäillään spinaalihematooman merkkejä tai oireita, kiireellinen diagnoosi ja hoito, mukaan lukien selkäytimen dekompression harkinta, on välttämätöntä, vaikka näillä toimenpiteillä ei ehkä voida estää tai kumota neurologisia vaurioita.

Ihonekroosi/ihovaskuliitti

Pienimolekyylisten hepariinien käytön yhteydessä on raportoitu ihonekroosia ja ihovaskuliittia. Hoito on viipymättä keskeytettävä, jos niitä ilmenee.

Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet

Epästabiilin angina pectoriksen, ST-nousuttoman infarktin ja akuutin ST-nousuinfarktin hoidon aikana tehdyn verisuonitoimenpiteen jälkeen verenvuotoriskin minimoimiseksi enoksapariininatriuminjektioiden annossa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Katetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Katetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariininatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariininatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua katetrin poistamisesta. Toimenpidekohtaa pitää tarkkailla verenvuodon merkkien tai hematooman varalta.

Akuutti infektioendokardiitti

Aivoverenvuodon riskin vuoksi hepariinin käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joilla on akuutti infektioendokardiitti. Hoitopäätös on tehtävä vasta huolellisen yksilöllisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen, jos hepariinin käyttö katsotaan ehdottoman välttämättömäksi.

Mekaaniset sydämen tekoläpät

Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän tromblooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Sekoittavat tekijät, kuten perussairaus ja riittämättömät kliiniset tiedot, hankaloittavat näiden tapausten arviointia. Joissakin tapauksissa kyse oli raskaana olevista naisista, joilla tromboosi johti sekä äidin että sikiön kuolemaan.

Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä
Enoksapariininatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan raskaana oleville naisille, joilla on sydämen mekaaninen tekoläppä, ei ole riittävästi tutkittu. Kliinisessä tutkimuksessa raskaana oleville naisille, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä, annettiin enoksapariininatriumia (100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa) tromboembolian riskin vähentämiseksi. Tutkimuksessa kahdelle naiselle kahdeksasta kehittyi hyytymiä, mikä johti läpän tukkeutumiseen ja äidin ja sikiön kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu yksittäisiä läppätromblooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariininatriumia. Tromboembolian riski saattaa olla suurempi raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä.

Iäkkäät potilaat

Lisääntynyttä verenvuototaipumusta ei havaittu iäkkäillä potilailla, kun käytettiin profylaktisia annoksia. Iäkkäillä potilailla (erityisesti 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) verenvuotokomplikaatioiden riski saattaa olla suurentunut, kun käytetään terapeuttisia annoksia. Yli 75-vuotiailla ST-nousuinfarktin vuoksi hoidetuilla potilailla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Enoksapariininatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
Enoksapariininatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä kehonulkoisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.
Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariininatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Enoksapariininatriumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suurentuneen verenvuodon mahdollisuuden vuoksi. Anti-Xa-aktiivisuuden mittaaminen maksakirroosia sairastavilta potilailta on epäluotettavaa eikä siihen perustuvaa annoksen muuttamista suositella (ks. kohta 5.2).

Pienipainoiset potilaat

Pienipainoisten naisten (< 45 kg) ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) enoksapariininatriumaltistus suureni profylaktisia (ei painon suhteen korjattuja) annoksia käytettäessä, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Siksi näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 5.2).

Ylipainoiset potilaat

Ylipainoisten potilaiden tromboemboliariski on suurentunut. Profylaktisten annosten turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden (painoindeksi > 30 kg/m^2) hoidossa ei ole täysin selvitetty eikä annoksen säätämistarpeesta ole saavutettu yhteisymmärrystä. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti tromboembolian merkkien ja oireiden varalta.

Hyperkalemia

Hepariinit voivat lamata lisämunuaisten aldosteronin eritystä, mikä johtaa hyperkalemiaan (ks. kohta 4.8), erityisesti esimerkiksi potilailla, joilla diabetes, krooninen sydämen vajaatoiminta tai aiempi metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti varsinkin potilailla, joilla hyperkalemian riski on suurentunut.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.
Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”) (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta. Bentsyylialkoholi voi myös aiheuttaa myrkyllisiä reaktioita vauvoilla ja alle 3-vuotiailla kumuloitumisen lisääntyneen riskin takia.
Suuria tilavuuksia bentsyylialkoholia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta tai raskaana olevilla naisilla bentsyylialkoholin kumuloitumisen ja toksisuuden riskin (metabolinen asidoosi) takia.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), jonka yleisyys on tuntematon. Valmisteen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava tämän tilan merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, enoksapariinihoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (jos se on tarpeen).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)

Suositellaan, että joidenkin hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden käyttö lopetetaan ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariininatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkeaineita ovat esimerkiksi:

- systeemiset salisylaatit, asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisina annoksina ja tulehduskipulääkkeet, kuten ketorolaakki
- muut trombolyytit (esim. alteplaasi, reteplaasi, streptokinaasi, tenekteplaasi, urokinaasi) ja antikoagulantit (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
  - trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidogreeli, tiklopidiini ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän hoitoon käytetyt glykoproteiini IIb/IIIa antagonistit niihin liittyvän verenvuotoriskin vuoksi
  - dekstraani 40
  - systeemiset glukokortikoidit.

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

Veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita voidaan käyttää samanaikaisesti enoksapariininatriumin kanssa, mutta tällöin potilaan huolellinen kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.
Eläinkokeet eivät ole osoittaneet fetaalista toksisuutta tai teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).
Eläinkokeista saadut tiedot ovat osoittaneet, että enoksapariininatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä.
Enoksapariininatriumia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri on todennut selvän tarpeen.
Enoksapariinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti verenvuotojen tai liiallisen antikoagulaation merkkien varalta ja varoitettava verenvuotoriskistä. Kaiken kaikkiaan tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella ei ole näyttöä lisääntyneestä verenvuotojen, trombosytopenian tai osteoporoosin riskistä verrattuna ei-raskaana olevilla naisilla todettuun riskiin, lukuun ottamatta sellaisten raskaana olevien naisten riskiä, joilla on sydämen tekoläppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesiaa on suunniteltu, suositellaan enoksapariininatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Koska bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan, suositellaan käyttämään valmistetta, joka ei sisällä bentsyylialkoholia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Inhixa-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Enoksapariininatriumin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariininatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enoksapariininatriumia on tutkittu yli 15 000 potilaalla, jotka saivat enoksapariininatriumia kliinisissä tutkimuksissa. Tutkittavista 1 776 sai sitä syvän laskimotromboosin profylaksiaan ortopedisen tai vatsan alueen kirurgian yhteydessä, kun potilailla oli tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. 559 potilasta sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltoinfarktiin ja 10 176 potilasta akuuttiin ST-nousuinfarktiin.

Enoksapariininatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariininatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä, tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariininatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiilin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariininatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat verenvuodot, trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Enoksapariinin turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetyssä hoidossa aktiivista syöpää sairastaville potilaille on samanlainen kuin sen turvallisuusprofiili syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoidossa.

Enoksapariinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Muita kliinisissä tutkimuksissa havaittuja ja myyntiluvan jälkeisessä käytössä todettuja haittavaikutuksia (* viittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittuihin reaktioihin) on lueteltu seuraavassa taulukossa.
Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1 / 1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1 / 10 000, < 1 / 1 000), hyvin harvinainen (< 1 / 10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos
Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombosytopenia, trombosytoosi
Harvinainen: eosinofilia*
Harvinainen: immunologis-allerginen trombosytopenia, johon liittyy tromboosi. Joissakin tapauksissa tromboosiin liittyi komplikaationa elimen infarkti tai raajan iskemia (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä
Yleinen: allerginen reaktio
Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, sokki mukaan lukien*

Hermosto
Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto
Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksiaalinen hematooma). Nämä haittavaikutukset ovat aiheuttaneet eriasteisia neurologisia vaurioita, kuten pitkäkestoista tai pysyvää halvaantumista (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi
Hyvin yleinen: maksaentsyymien määrän lisääntyminen (pääasiassa transaminaasiarvot yli kolminkertaiset viitealueen ylärajaan nähden)
Melko harvinainen: maksasoluvaurio*
Harvinainen: kolestaattinen maksavaurio*

Iho ja ihonalainen kudos
Yleinen: urtikaria, kutina, eryteema
Melko harvinainen: rakkulainen ihottuma
Harvinainen: alopesia*
Harvinainen: ihovaskuliitti*, ihonekroosi*, tavallisesti pistoskohdassa (näitä ilmiöitä edeltävät tavallisesti purppura tai erytematoottiset infiltroituneet ja kivuliaat läiskät).
Injektiokohdan kyhmyt* (inflammatoriset kyhmyt, jotka eivät ole kystaan koteloitunutta enoksapariinia). Ne häviävät muutaman päivän kuluttua, eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa.
Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinainen: osteoporoosi* pitkäaikaisen (yli 3 kuukauden) käytön jälkeen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<u>Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus</u>

Verenvuodot
Näihin sisältyivät merkittävät verenvuodot, joita on raportoitu enimmillään 4,2 %:lla potilaista (leikkauspotilaat). Jotkin näistä tapauksista ovat olleet fataaleja. Leikkauspotilailla verenvuotokomplikaatiot luokiteltiin merkittäviksi verenvuodoiksi: (1) jos verenvuoto aiheutti merkittävän kliinisen tapahtuman, tai (2) jos siihen liittyi hemoglobiinin lasku ≥ 2 g/dl tai kahden tai useamman verivalmisteyksikön siirto. Retroperitoneaalinen tai kallonsisäinen verenvuoto katsottiin aina merkittäväksi.

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen*: retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α]	*Hyvin yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen*: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen[b]:* verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Harvinainen:* retroperitoneaalinen verenvuoto	*Yleinen:* Verenvuoto[α] *Melko harvinainen*: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

[α]: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.
[b]: esiintymistiheys perustuu 3 526 potilasta käsittäneestä rekisteristä tehtyyn retrospektiiviseen tutkimukseen (ks. kohta 5.1).

Trombosytopenia ja trombosytoosi (ks. verihiutalemäärän seuranta kohdasta 4.4)

Elinjärjes-telmä	Profylaksia leikkaus-potilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotrombosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito aktiivista syöpää sairastaville potilaille	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
Veri ja imukudos	*Hyvin yleinen:* Trombo-sytoosi[β] *Yleinen:* Trombo-sytopenia	*Melko harvinainen:* Trombo-sytopenia	*Hyvin yleinen:* Trombosytoosi[β] *Yleinen:* Trombo-sytopenia	*Tuntematon:* Trombo-sytopenia	*Melko harvinainen:* Trombosytopenia	*Yleinen:* Trombosytoosi[β] Trombo-sytopenia *Hyvin harvinainen:* Immuno-allerginen

						trombo-sytopenia

β: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 g/l

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”) (ks. kohta 4.3).
Bentsyylialkoholi voi myös aiheuttaa myrkyllisiä reaktioita vauvoilla ja alle 3-vuotiailla kumuloitumisen lisääntyneen riskin takia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*

4.9 Yliannostus

Merkkejä ja oireita

Vahingossa tapahtunut laskimoon, elimistön ulkopuoliseen verenkiertoon tai ihon alle annettu enoksapariininatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariininatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoagulanttivaikutus voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriumannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriumannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 100 IU (1 mg) enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektiosta on jo kulunut 12 tuntia, protamiinin anto ei välttämättä ole tarpeen. Suuretkaan protamiiniannokset eivät kuitenkaan pysty koskaan täysin neutraloimaan enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %) (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniryhmä. ATC-koodi: B01AB05

Inhixa on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: http://www.ema.europa.eu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja jossa tavallisen hepariinin antitromboottinen aktiivisuus ja antikoagulanttiaktiivisuus on erotettu toisistaan. Vaikuttava aine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariininatriumilla on voimakas anti-Xa-aktiivisuus (noin 100 IU/mg) ja heikko anti-IIa- tai antitrombiiniaktiivisuus (noin 28 IU/mg) ja niiden välinen suhde on 3,6. Näitä antikoagulanttiaktiivisuuksia välittää antitrombiini III (AT-III) ja ne saavat aikaan antitromboottisia vaikutuksia ihmisellä.

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu muitakin antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvainen muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelistä verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariininatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailuaikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

Laskimotromboembolian pidennetty profylaksia ortopedisen leikkauksen jälkeen:
Lonkan tekonivelleikkauspotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa pidennettyä profylaksiaa arvioineessa tutkimuksessa 179 potilasta, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja jotka olivat saaneet aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Merkittäviä verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)
Kaikki pidennettyä profylaksiaa saaneet potilaat	90 (100)	89 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,008
#p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,537

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboembolista sairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa

ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariininatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariininatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariininatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %]; p = < 0,001) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen
Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariininatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueen syövän vuoksi. Potilaat saivat enoksapariininatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.ja31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboembolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariininatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariininatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariininatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolmen kuukauden kohdalla [13,8 % vs. 5,5 % (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia sisätautipotilaille, joiden akuutin sairauden odotetaan aiheuttavan liikuntarajoitteisuutta

Kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa ihon alle annettua 2 000 IU:n (20 mg) tai 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana ≤ 3 päivän aikana). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III tai IV); akuutti hengityksen vajaatoiminta tai komplisoitunut krooninen hengitysvajaus, akuutti infektio tai akuutti reuma, johon liittyi ainakin yksi laskimotromboembolian riskitekijä (ikä ≥ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta).
Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta sai hoitoa. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 4000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Lumelääke n (%)
Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana	287 (100)	291(100)	288 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä %	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemboliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboembolisia
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariininatriumia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariininatriumia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia

Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariininatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariininatriumia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariininatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariininatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Enoksapariininatriumin molemmat hoito-ohjelmat pienensivät laskimotromboembolian (syvän laskimotromboosin ja/tai keuhkoembolian) riskiä vastaavasti kuin tavanomainen hepariinihoito. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa ihon alle n (%)	Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboembolioiden kokonaismäärä	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemboliat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

Laskimotromboemboliat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemboliat
*95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboembolioiden kokonaismäärän suhteen olivat:
- enoksapariininatrium kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (-3,0 – 3,5)
- enoksapariininatrium 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (-4,2 – 1,7).

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariininatriumia150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariininatriumia100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniryhmässä.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pidennetty hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy aktiivista syöpää sairastaville potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa, joiden potilasmäärä oli pieni, uusiutuneen laskimotromboembolian ilmoitetut osuudet enoksapariinia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa 3–6 kuukauden ajan saaneilla potilailla vaikuttivat vastaavanlaisilta kuin varfariinia saaneilla.

Vaikuttavuutta todellisessa käytössä arvioitiin laskimotromboemboliaa ja muita trombioottisia tiloja sairastavien potilaiden monikansallisen RIETE-rekisterin kohortissa, jonka 4 451 potilaalla oli oireinen laskimotromboembolia ja aktiivinen syöpä. 3 526 potilasta sai enoksapariinia ihon alle enintään 6 kuukauden ajan, ja 925 potilasta sai tintsapariinia tai daltepariinia ihon alle. Enoksapariinia saaneista 3 526 potilaasta 891 potilasta sai enoksapariinia 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa aloitushoitona ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kerran vuorokaudessa), 1 854 potilasta sai enoksapariinia aluksi 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa ja pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan (aina kaksi kertaa vuorokaudessa), ja 687 potilasta sai enoksapariinia 1,0 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa aloitushoitona ja sen jälkeen 1,5 mg/kg kerran vuorokaudessa (kaksi kertaa vuorokaudessa – kerran vuorokaudessa) pidennettynä hoitona enintään 6 kuukauden ajan.
Ennen hoito-ohjelman vaihtamista hoidon keskimääräinen kesto oli 17 päivää ja hoidon keston mediaani 8 päivää. Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa laskimotromboembolian uusiutumisen osuuksissa (ks. taulukko), ja enoksapariini täytti vähintään samanveroisuuden ennalta määritellyn kriteerin, joka oli 1,5 (oleellisten kovariaattien suhteen korjattu riskitiheyksien suhde 0,817, 95 %:n luottamusväli: 0,499–1,336). Näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja merkittävien (kuolemaan johtaneiden ja muiden kuin kuolemaan johtaneiden) verenvuotojen ja mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman suhteellisissa riskeissä (ks. taulukko).

Taulukko. Tehon ja turvallisuuden mittarit RIETECAT-tutkimuksessa

Mittari	**Enoksapariini n = 3 526**	**Muu pienimolekyylinen hepariini n = 925**	**Korjatut riskitiheyksien suhteet enoksapariini / muu pienimolekyylinen hepariini [95 %:n luottamusväli]**
Laskimotromboembolian uusiutuminen	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817 [0,499–1,336]
Merkittävä verenvuoto	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522 [0,899–2,577]
Muu kuin merkittävä verenvuoto	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881 [0,550–1,410]
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974 [0,813–1,165]

Jäljempänä on yleiskuva hoitotuloksista potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, RIETECAT-tutkimuksessa käytettyjen eri hoito-ohjelmien mukaan:

Taulukko. Hoitotulokset 6 kuukauden kohdalla potilailla, jotka jatkoivat hoitoa 6 kuukauteen asti, hoito-ohjelmittain

Mittari N (%) (95 %:n luottamus-väli)	**Enoksa-pariini, kaikki hoito-ohjelmat**	**Enoksapariini, kaikki hoito-ohjelmat**					**EU-alueella hyväksytyt pienimole-kyyliset hepariinit**
		Enoksa-pariini kerran	**Enoksa-pariini kaksi kertaa**	**Enoksa-pariini kaksi kertaa –**	**Enoksa-pariini kerran – kaksi**	**Enoksa-pariini, useampia kuin yksi**	

		vuoro-kaudessa	**vuoro-kaudessa**	**kerran vuoro-kaudessa**	**kertaa vuoro-kaudessa**	**hoito-ohjelman vaihto**	
	N = 1 432	N = 444	N = 529	N = 406	N = 14	N = 39	N = 428
Laskimo-trombo-embolian uusiutuminen	70 (4,9 %) (3,8–6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0–9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5–5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9–4,0 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2–7,5 %)
Merkittävä verenvuoto (kuolemaan johtanut ja muu kuin kuolemaan johtanut)	111 (7,8 %) (6,4–9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6–9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3–12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0–7,3 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5–27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3–6,1 %)
Muu kuin merkittävä verenvuoto, jolla on kliinistä merkitystä	87 (6,1 %) (4,8–7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7–8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2–8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4–7,9 %)	1 (7,1 %) (0–22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3–20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4–7,8 %)
Mistä tahansa syystä johtuva kuolema	666 (46,5 %) (43,9–49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9–44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9–65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3–40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2–72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9–57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1–41,3 %)
Kuolemaan johtanut keuhko-embolia tai kuolema, jolla oli yhteys kuolemaan johtaneeseen verenvuotoon	48 (3,4 %) (2,4–4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4–2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5–8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2–2,3 %)	0 (0 %) -	1 (2,6 %) (0–7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1–4,1 %)
*Kaikkien tietojen kohdalla on mainittu 95 %:n luottamusväli							

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3 171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltoinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariininatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariininatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,6 %:iin päivänä 14 (suhteellisen riskin vähenemä 16,2 %). Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 %:sta 19,8 %:iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %).
Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariininatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksina, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän

ajan. Enoksapariininatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariininatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan, kumpi saavutettiin ensin). 4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkevalmisteella, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariininatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariininatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariininatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariininatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.
Enoksapariininatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpäätemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariininatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).
Enoksapariininatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja ennen tutkimuslääkevalmisteen antamista kuluneen ajan mukaan.
Enoksapariininatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %), että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %, $p = 0,27$ yhteisvaikutusten suhteen).
Kuoleman, uusiutuneen sydäninfarktin tai kallonsisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariininatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariininatriumhoidon eduksi.
Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniryhmässä (1,4 %). Enoksapariininatriumryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniryhmässä (0,1 %), kun taas kallonsisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariininatriumilla ja 0,7 % hepariinilla).
Enoksapariininatriumin ensimmäisten 30 päivän aikana havaittu suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan säilyi 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariininatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta porttilaskimon tromboosin estossa. On huomioitava, että kirjallisuustutkimuksissa voi olla rajoituksia. Maksan vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen, sillä nämä potilaat ovat alttiita verenvuodoille (ks. kohta 4.4) eikä maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat A, B ja C) ole tehty muodollisia annosmääritystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariininatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti plasman anti-Xa-aktiivisuuden ja anti-IIa-aktiivisuuden muutoksina ajan suhteen suositelluilla annoksilla kerta-annosten ja toistettujen annosten ihon alle annon jälkeen sekä laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen. Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettinen aktiivisuus määritettiin kvantitatiivisesti validoiduilla amidolyyttisillä menetelmillä.

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun enoksapariininatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuotoja ja annostusohjelmia voidaan käyttää:
Keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippu plasmassa todetaan 3–5 tunnin kuluttua ihon alle annetun injektion jälkeen. Ihon alle annettuja kerta-annoksia 2 000 IU (20 mg), 4 000 IU (40 mg), 100 IU/kg (1 mg/kg) ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) vastaavat huippuarvot ovat noin 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa IU/ml.

Kun annettiin 3 000 IU:n (30 mg) laskimobolus ja välittömästi sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein (n = 16), aluksi todettu anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli 1,16 IU/ml (n = 16) ja keskimääräinen altistus vastasi 88 %:a vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin toistettuina annoksina ihon alle 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 2 ja keskimääräinen altistussuhde oli noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Kun enoksapariininatriumia annettiin ihon alle toistettuina annoksina 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaa tila saavutettiin päivänä 3 tai 4 ja keskimääräinen altistus oli noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden huippuarvo oli noin 1,2 IU/ml ja minimiarvo noin 0,52 IU/ml.

Injektion tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.
Enoksapariininatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistuvan ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Plasman anti-IIa-aktiivisuus ihon alle annon jälkeen oli noin 10 kertaa pienempi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-maksimiaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektiosta. Toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa jälkeen keskimääräinen maksimiaktiivisuus oli 0,13 IU/ml ja toistettujen annosten 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa jälkeen se oli 0,19 IU/ml.

Jakautuminen

Enoksapariininatriumin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4,3 litraa ja lähellä veritilavuutta.

Biotransformaatio

Enoksapariininatrium metaboloituu ensisijaisesti maksassa desulfatoitumalla ja/tai depolymeroitumalla molekyylipainoltaan pienemmiksi osiksi, joiden biologinen vaikutus on paljon vähäisempi.

Eliminaatio

Enoksapariininatrium on aine, jonka puhdistuma-arvo on pieni, ja plasman keskimääräinen anti-Xa-puhdistuma on 0,74 litraa/tunti 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen 6 tuntia kestävän laskimoinfuusion jälkeen.
Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annoksen jälkeen.
Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten perusteella enoksapariininatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariininatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta
Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariininatriumin 4 000 IU:n (40 mg) annos kerran vuorokaudessa heikensi anti-Xa-huippuaktiivisuutta, jolla oli yhteys maksan vajaatoiminnan vaikeusasteeseen (Child-Pugh-luokituksen mukaan arvioituna). Tämä heikkeneminen johtui pääasiassa AT-III-pitoisuuden pienenemisestä, joka puolestaan on seurausta maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vähentyneestä AT-III:n synteesistä.

Munuaisten vajaatoiminta
Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariininatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), vakaan tilan AUC on merkittävästi suurentunut, keskimäärin 65 %, toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysi
Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariininatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta AUC-arvo oli kaksinkertainen.

Potilaan paino
Toistetun ihon alle kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen keskimääräinen anti-Xa-aktiivisuuden AUC vakaassa tilassa on hieman suurempi ylipainoisilla terveillä vapaaehtoisilla (painoindeksi 30–48 kg/m2) verrattuna ei-ylipainoisiin verrokkeihin, kun taas plasman anti-Xa-huippuaktiivisuusarvo ei suurene. Ihon alle annon jälkeen ylipainoisten tutkittavien painon suhteen korjattu puhdistuma on pienempi.

Kun käytettiin painon suhteen korjaamatonta annostusta, ihon alle annetun 4 000 IU (40 mg) kerta-annoksen jälkeen havaittiin, että pienipainoisten naisten (< 45 kg) anti-Xa-altistus oli 52 % suurempi ja pienipainoisten miesten (< 57 kg) 27 % suurempi kuin normaalipainoisilla verrokkihenkilöillä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu enoksapariininatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä 13 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 15 mg/kg/vrk ihon alle) ja rotilla ja apinoilla tehdyissä 26 viikkoa kestäneissä toksisuustutkimuksissa (annos 10 mg/kg/vrk ihon alle ja laskimoon) ei enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutuksia lukuun ottamatta havaittu näyttöä haittavaikutuksista.

Enoksapariininatriumilla ei todettu mutageenista vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa, joita olivat Ames-testi ja hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiotesti, *eikä klastogeenista* vaikutusta ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustestissä *in vitro* tai rotan luuytimen kromosomipoikkeavuustestissä *in vivo*.

Tiineille rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariininatriumannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariininatriumin ei todettu vaikuttavan uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn ihon alle annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa akuutti STEMI)

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avattu lääkevalmiste

Lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina avaamisen jälkeen 28 päivän ajan 25 °C lämpötilassa. Mikrobiologisista syistä lääkevalmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää alle 25 °C lämpötilassa. Muut säilytysajat ja -olosuhteet avaamisen jälkeen ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu lääkevalmiste (laimentamiseen käytetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä).

Laimennetun lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 8 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.
Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei sitä laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
Säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen ja lääkkeen laimennuksen jälkeen ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml liuosta kirkkaassa ja värittömässä tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on kuminen tulppa ja valkoinen alumiinimuovinen korkki, pakattuna pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 1 tai 5 injektiopulloa sisältäen 10 ml
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Enoksapariininatriumia voi turvallisesti antaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen tai 5 % glukoosia sisältävän injektionesteisiin käytettävän veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/09/2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/08/021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,
Nanshan District,
Shenzhen City,
Guangdong Province,
518057, Kiinan kansantasavalta

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.
No. 1 Rongtian Road, Kengzi Sub-district
Pingshan District, Shenzhen
518122, Kiinan kansantasavalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsova
Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa

johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (1, 2, 6, 10, 20, 50 ja 90 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,2 ml) sisältää 2 000 IU (20 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku
2 esitäytettyä ruiskua
6 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
20 esitäytettyä ruiskua
50 esitäytettyä ruiskua
2 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
20 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
50 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
90 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
2 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 ja 90 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,4 ml) sisältää 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
5 esitäytettyä ruiskua
6 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
20 esitäytettyä ruiskua
30 esitäytettyä ruiskua
50 esitäytettyä ruiskua
2 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
20 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
30 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
50 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
90 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
2 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
6 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
2 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

EU/1/16/1132/097
EU/1/16/1132/098
EU/1/16/1132/055
EU/1/16/1132/056

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 ja 50 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,6 ml) sisältää 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
6 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
12 esitäytettyä ruiskua
20 esitäytettyä ruiskua
24 esitäytettyä ruiskua
30 esitäytettyä ruiskua
50 esitäytettyä ruiskua
2 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
12 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
20 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
24 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
30 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
50 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
12 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
24 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
2 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.

Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/005
EU/1/16/1132/037
EU/1/16/1132/006
EU/1/16/1132/045
EU/1/16/1132/083
EU/1/16/1132/015
EU/1/16/1132/038
EU/1/16/1132/016
EU/1/16/1132/026
EU/1/16/1132/027
EU/1/16/1132/028
EU/1/16/1132/046
EU/1/16/1132/111
EU/1/16/1132/087
EU/1/16/1132/092
EU/1/16/1132/099

EU/1/16/1132/100
EU/1/16/1132/101
EU/1/16/1132/102
EU/1/16/1132/057
EU/1/16/1132/058
EU/1/16/1132/118
EU/1/16/1132/119
EU/1/16/1132/120

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (2, 6, 10, 12, 20, 24 30 ja 50 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,8 ml) sisältää 8 000 IU (80 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
6 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
12 esitäytettyä ruiskua
20 esitäytettyä ruiskua
24 esitäytettyä ruiskua
30 esitäytettyä ruiskua
50 esitäytettyä ruiskua
2 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
12 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
20 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
24 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
30 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
50 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
12 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
24 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
2 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.

Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/007
EU/1/16/1132/039
EU/1/16/1132/008
EU/1/16/1132/047
EU/1/16/1132/084
EU/1/16/1132/017
EU/1/16/1132/040
EU/1/16/1132/018
EU/1/16/1132/029
EU/1/16/1132/112
EU/1/16/1132/030
EU/1/16/1132/048
EU/1/16/1132/113
EU/1/16/1132/088
EU/1/16/1132/093
EU/1/16/1132/103

EU/1/16/1132/104
EU/1/16/1132/105
EU/1/16/1132/106
EU/1/16/1132/059
EU/1/16/1132/060
EU/1/16/1132/121
EU/1/16/1132/122
EU/1/16/1132/123

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 ja 90 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (1 ml) sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
6 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
12 esitäytettyä ruiskua
20 esitäytettyä ruiskua
24 esitäytettyä ruiskua
30 esitäytettyä ruiskua
50 esitäytettyä ruiskua
90 esitäytettyä ruiskua
2 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
12 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
20 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
24 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
30 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
50 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksilla
6 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
12 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
24 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
2 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla
10 esitäytettyä ruiskua UltraSafe Passive neulansuojuksilla

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/009
EU/1/16/1132/041
EU/1/16/1132/010
EU/1/16/1132/049
EU/1/16/1132/063
EU/1/16/1132/022
EU/1/16/1132/019
EU/1/16/1132/042
EU/1/16/1132/020
EU/1/16/1132/031
EU/1/16/1132/114
EU/1/16/1132/032
EU/1/16/1132/050
EU/1/16/1132/115
EU/1/16/1132/089

EU/1/16/1132/094
EU/1/16/1132/107
EU/1/16/1132/108
EU/1/16/1132/109
EU/1/16/1132/110
EU/1/16/1132/061
EU/1/16/1132/062
EU/1/16/1132/124
EU/1/16/1132/125
EU/1/16/1132/126

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (2, 10 ja 30 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,8 ml) sisältää 12 000 IU (120 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
30 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus
30 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (2, 10 ja 30 ruiskun pakkaukset)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (1 ml) sisältää 15 000 IU (150 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua
30 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus
30 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/074
EU/1/16/1132/078
EU/1/16/1132/080
EU/1/16/1132/079
EU/1/16/1132/070

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/ 1 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste
enoksapariininatrium
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Techdow

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
s.c., i.v. ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIANNOSPAKKAUKSEN ULOMPI LAATIKKO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia.
Yksi injektiopullo (3 ml) sisältää 30 000 IU (300 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Bentsyylialkoholi (katso lisätietoja pakkausselosteesta)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Moniannosinjektiopullon sisältö tulisi käyttää 28 päivän kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/071

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIANNOSINJEKTIOPULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus
enoksapariininatrium
Ihon alle, laskimoon ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIANNOSPAKKAUKSEN ULOMPI LAATIKKO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia
Yksi injektiopullo (5 ml) sisältää 50 000 IU (500 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Bentsyylialkoholi (katso lisätietoja pakkausselosteesta)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Moniannosinjektiopullon sisältö tulisi käyttää 28 päivän kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/072

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIANNOSINJEKTIOPULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus
enoksapariininatrium
Ihon alle, laskimoon ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIANNOSPAKKAUKSEN ULOMPI LAATIKKO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus
enoksapariininatrium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia.
Yksi injektiopullo (10 ml) sisältää 100 000 IU (1000 mg) enoksapariininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Bentsyylialkoholi (katso lisätietoja pakkausselosteesta)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Kehonulkoisesti (dialyysikierto).

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Moniannosinjektiopullon sisältö tulisi käyttää 28 päivän kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1132/081
EU/1/16/1132/082

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIANNOSINJEKTIOPULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injektioneste, liuos, moniannospakkaus
enoksapariininatrium enoxaparin. natr.
Ihon alle, laskimoon ja kehonulkoisesti

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos
Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos
Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos
Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos
enoksapariininatrium
(enoxaparinum natricum)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Inhixa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta
3. Miten Inhixa-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Inhixa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Inhixa on ja mihin sitä käytetään

Inhixa sisältää enoksapariininatrium-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu pienimolekyylisiksi hepariineiksi (low molecular weight heparin, LMWH) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Inhixa vaikuttaa kahdella tavalla.
1) Se estää olemassa olevia verihyytymiä kasvamasta suuremmiksi. Tämä auttaa elimistöäsi niiden pilkkomisessa ja estää niitä aiheuttamasta haittaa sinulle.
2) Se estää veritulppien muodostumista verisuonistossa.

Inhixa-valmistetta voidaan käyttää:
- hoitamaan jo syntyneitä veritulppia
- estämään veritulppien muodostumista verisuonistoon seuraavissa tilanteissa:
  - ennen leikkausta ja sen jälkeen
  - jos sinulla on äkillinen sairaus, jonka vuoksi et voi liikkua tavalliseen tapaan
  - ehkäisemään uusien veritulppien muodostumista, jos sinulla on ollut syövästä johtuva veritulppa
  - jos sinulla on epästabiili sepelvaltimotauti (tila, jossa sydän ei saa riittävästi verta)
  - sydänkohtauksen jälkeen
- estämään verihyytymien muodostumista dialyysilaitteen letkuissa (käytetään henkilöillä, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta

Älä käytä Inhixa-valmistetta

- jos olet allerginen enoksapariininatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Merkkejä allergisesta reaktiosta voivat olla ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet sekä huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.
- jos olet allerginen hepariinille tai jollekin muulle pienimolekyyliselle hepariinille, kuten nadroparIiinille, tintsaparIiinille tai dalteparIiinille
- jos olet saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihiutaleiden voimakasta vähenemistä – tätä reaktiota kutsutaan hepariinin aiheuttamaksi trombosytopeniaksi – edeltäneen 100 vuorokauden aikana tai jos veressäsi on enoksapariinin vasta-aineita
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa tai sairaustila, jossa on merkittävä verenvuodon vaara (kuten mahahaava, jonkin aikaa sitten tehty aivo- tai silmäleikkaus) tai äskettäin sairastettu aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus
- jos käytät Inhixa-valmistetta laskimotukosten hoitoon ja sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa seuraavan 24 tunnin aikana.

Varoitukset ja varotoimet
Inhixa-valmistetta **ei pidä vaihtaa** toiseen pienimolekyylisten hepariinien ryhmään kuuluvaan lääkkeeseen, koska ne eivät täysin vastaa toisiaan ja niiden vaikutus ja käyttöohjeet poikkeavat toisistaan.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta, jos:
- olet joskus saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihiutaleiden voimakasta vähenemistä
- sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa (ks. kohta ”Leikkaukset ja anestesia”): Inhixa-lääkityksen ja tämän toimenpiteen välillä on pidettävä tauko.
- sinulle on asennettu sydämen tekoläppä
- sinulla on endokardiitti (sydämen sisäkalvon tulehdus)
- sinulla on ollut mahahaava
- olet äskettäin sairastanut aivohalvauksen
- sinulla on korkea verenpaine
- sinulla on diabetes tai diabeteksen aiheuttamia muutoksia silmän verisuonissa (diabeettinen retinopatia)
- sinulle on äskettäin tehty silmä- tai aivoleikkaus
- olet iäkäs (yli 65-vuotias) ja erityisesti, jos olet yli 75-vuotias
- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on maksan toimintahäiriö
- olet ali- tai ylipainoinen
- sinulla on kohonnut veren kaliumpitoisuus (tämä voidaan tarkistaa verikokeella)
- käytät tällä hetkellä lääkkeitä, jotka vaikuttavat verenvuototaipumukseen (ks. jäljempänä kohta "Muut lääkevalmisteet ja Inhixa").

Sinulle saatetaan tehdä **verikokeita** verihiutaleiden määrän ja veren kaliumpitoisuuden tarkistamiseksi ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen käytön aikana.

Lapset ja nuoret
Inhixa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole arvioitu.

Muut lääkevalmisteet ja Inhixa
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.
- Varfariini – toinen verenohennuslääke
- Asetyylisalisyylihappo (eli aspiriini tai ASA), klopidogreeli tai muu veritulppien muodostumisen ehkäisyyn käytettävä lääke (ks. myös kohta 3, "Antikoagulantin vaihtaminen")
- Dekstraani-injektio – korvaamaan menetettyä verta
- Ibuprofeeni, diklofenaakki, ketorolaakki tai muu NSAID-ryhmän tulehduskipulääke, jota käytetään niveltulehduksen ja muiden tilojen yhteydessä ilmenevän kivun lievitykseen ja turvotuksen vähentämiseen

- Prednisoloni, deksametasoni tai muut astman, nivelreuman ja muiden tautitilojen hoitoon käytetyt lääkkeet
- Lääkkeet, jotka suurentavat veren kaliumpitoisuutta, kuten kaliumsuolat, nesteenpoistolääkkeet ja tietyt sydänlääkkeet.

Leikkaukset ja anestesia
Jos sinulle on suunniteltu lannepistoa tai olet menossa leikkaukseen, jossa käytetään spinaali- tai epiduraalianestesiaa, kerro lääkärille, että käytät Inhixa-valmistetta. Katso kohta "Älä käytä Inhixa-valmistetta". Kerro lääkärille myös, jos sinulla on selkärankaan liittyviä vaivoja tai jos sinulle on joskus tehty selkärankaan kohdistunut leikkaus.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana ja sinulle on asennettu mekaaninen sydämen tekoläppä, koska sinulla voi olla suurentunut veritulppien muodostumisen riski. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai suunnittelet imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Inhixa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jäljitettävyys
On tärkeää kirjata ylös käyttämäsi Inhixa-valmisteen eränumero. Kun saat uuden Inhixa-pakkauksen, merkitse aina muistiin sen päivämäärä ja eränumero (joka on paketissa lyhenteen Lot jälkeen). Pidä tämä tieto turvallisessa paikassa.

Inhixa sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Inhixa-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen antaminen
- Tavallisesti Inhixa-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Tämä johtuu siitä, että lääke annetaan pistoksena.
- Saattaa olla, että sinun on jatkettava Inhixa-valmisteen käyttöä myös kotona ja otettava pistos itse (katso jäljempänä olevat ohjeet siitä, miten tämä tapahtuu).
- Inhixa annetaan yleensä pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).
- Inhixa voidaan antaa myös injektiona laskimoon tietyn tyyppisen sydänkohtauksen tai joidenkin leikkausten jälkeen.
- Inhixa voidaan antaa kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa.
- Inhixa-valmistetta ei saa pistää lihakseen.

Miten paljon lääkettä annetaan
- Lääkäri päättää sinulle annettavan Inhixa-valmisteen määrän. Annos riippuu lääkkeen käyttöaiheesta.
- Jos sinulla on munuaisvaivoja, sinulle annettavan Inhixa-valmisteen määrää saatetaan pienentää.

1. Jo syntyneiden veritulppien hoito

- Normaali annos on 150 IU (1,5 mg) painokiloa kohti kerran vuorokaudessa tai 100 IU (1 mg) painokiloa kohti kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

2. Veritulppien muodostumisen estäminen verisuonistossa seuraavissa tilanteissa:
   - *Leikkaus tai sairaudesta johtuva liikkumisrajoite*
     - Annos riippuu laskimotukoksen kehittymisen todennäköisyydestä. Sinulle annetaan joko 2 000 IU (20 mg) tai 4 000 IU (40 mg) Inhixa-valmistetta vuorokaudessa.
     - Jos olet menossa leikkaukseen, saat ensimmäisen pistoksen yleensä joko 2 tai 12 tuntia ennen leikkausta.
     - Jos joudut olemaan pitkään vuodepotilaana sairauden vuoksi, Inhixa-valmisteen annos on tavallisesti 4 000 IU (40 mg) vuorokaudessa.
     - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

   - *Sydänkohtauksen jälkeen*

   Inhixa-valmistetta voidaan käyttää kahden erityyppisen sydänkohtauksen yhteydessä. Nämä ovat akuutti ST-nousuinfarkti (STEMI) ja ST-nousuton infarkti (NSTEMI). Sinulle annettavan Inhixa-valmisteen annos riippuu iästäsi ja sairastamasi sydäninfarktin tyypistä.

   ST-nousuton sydäninfarkti:
   - Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
   - Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia).
   - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

   ST-noususydäninfarkti, jos olet alle 75-vuotias:
   - Aloitusannos on 3 000 IU (30 mg) Inhixa-valmistetta pistoksena laskimoon.
   - Saat samanaikaisesti myös Inhixa-pistoksen ihon alle. Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
   - Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia).
   - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

   ST-noususydäninfarkti, jos olet 75-vuotias tai iäkkäämpi:
   - Tavallinen annos on 75 IU (0,75 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
   - Kahden ensimmäisen Inhixa pistoksen enimmäisannos on 7 500 IU (75 mg).
   - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

   Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (pallolaajennus):
   Lääkäri voi päättää ylimääräisen Inhixa-annoksen antamisesta ennen pallolaajennusta sen mukaan, milloin sait viimeisen Inhixa-annoksen. Ylimääräinen pistos annetaan laskimoon.

3. Verihyytymien syntymisen esto dialyysikoneen letkustossa
   - Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti.
   - Inhixa annetaan kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa. Tämä määrä on yleensä riittävä 4 tunnin hoitokertaa varten. Lääkäri saattaa kuitenkin antaa tarvittaessa lisäannoksena 50–100 IU (0,5–1 mg) valmistetta painokiloa kohti.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojusta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi

ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

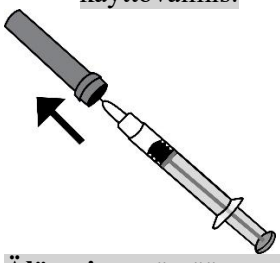
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

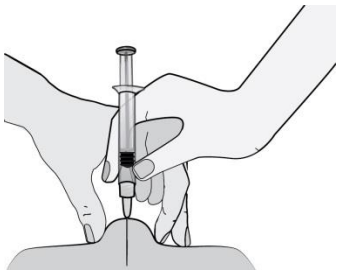


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä **ruiskua** (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

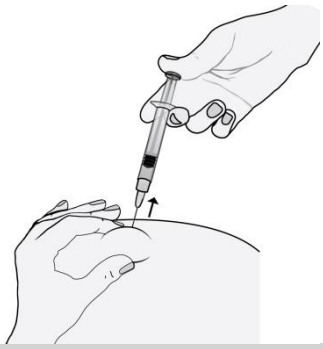
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä **ruiskua** kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista **neula** vetämällä se suoraan ulos.



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojus

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojus, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

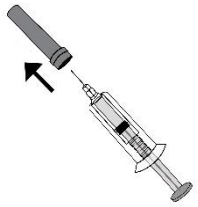
Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet
1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.
3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.
5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja

käyttövalmis.

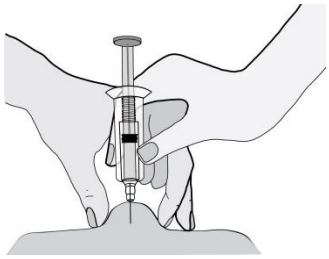


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

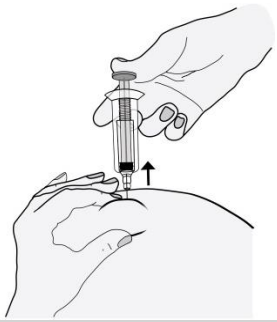
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



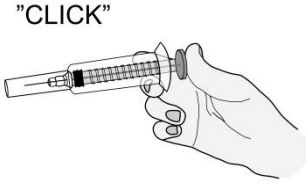
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä

tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty UltraSafe Passive neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

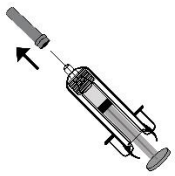
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

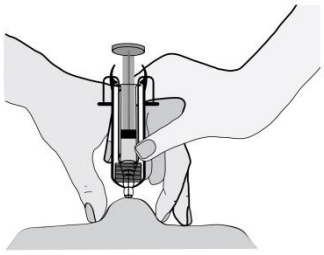


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

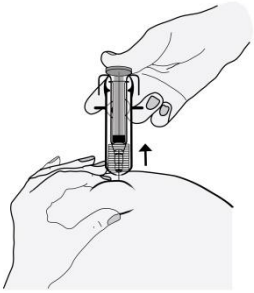
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen.

11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty manuaalisesti aktivoitava neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen

käyttöpäivämäärän jälkeen.

- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.

- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.

- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääke pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).

- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

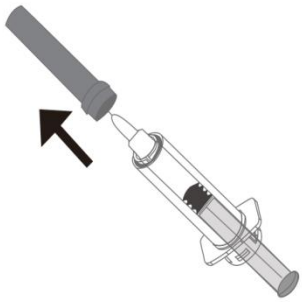
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

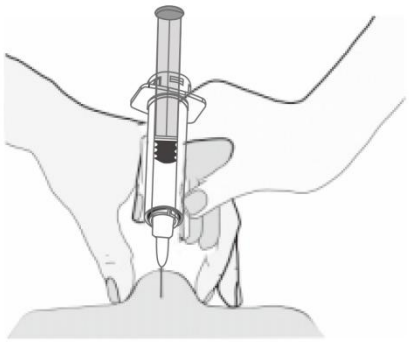


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

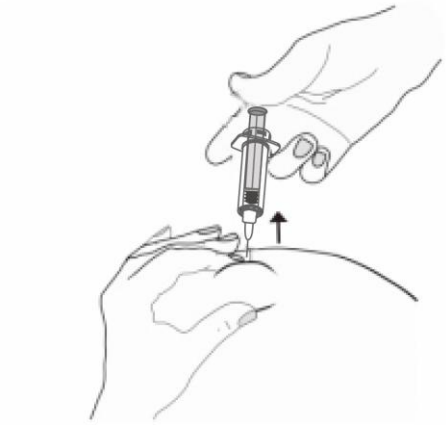
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

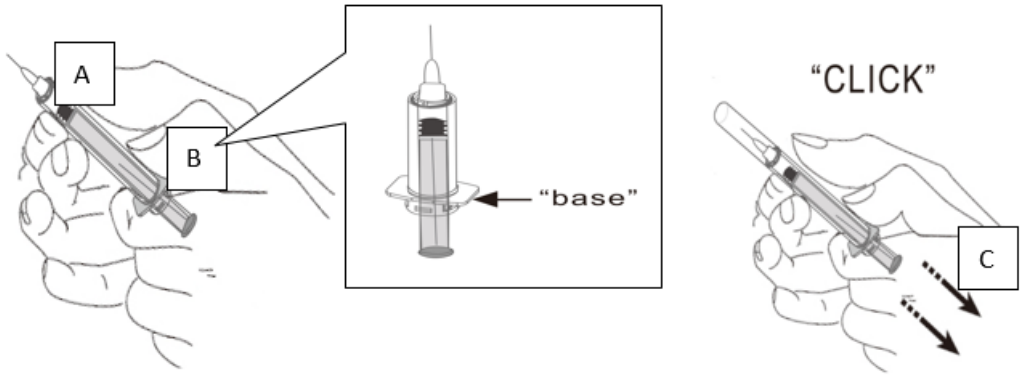
9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Pidä ruiskusta tukevasti kiinni yhdellä kädellä (A). Ota toisella kädellä kiinni ruiskun kantaosan "siivekkeistä" (B) ja vedä kantaa, kunnes kuulet naksahduksen (C). Käytetty neula on nyt täysin suojattu.

“kanta”



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Antikoagulanttihoidon vaihtaminen

- *Inhixa-hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonisteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. varfariiniin)*
  Lääkäri pyytää sinua käymään INR-testiksi kutsutussa verikokeessa ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin Inhixa-valmisteen käyttö lopetetaan.

- *K-vitamiiniantagonisteiksi kutsutuista verenohennuslääkkeistä (esim. varfariinista) vaihtaminen Inhixa-hoitoon*
  Lopeta K-vitamiiniantagonistin käyttö. Lääkäri pyytää sinua käymään INR-testiksi kutsutussa verikokeessa ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin Inhixa-valmisteen käyttö aloitetaan.

- *Inhixa-hoidon vaihtaminen suoriksi oraalisiksi antikoagulanteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. apiksabaaniin, dabigatraaniin, edoksabaaniin, rivaroksabaaniin)*
  Lopeta Inhixa-valmisteen käyttö. Aloita suoran oraalisen antikoagulantin ottaminen 0–2 tuntia ennen kuin normaalisti olisit saanut seuraavan Inhixa-pistoksen ja jatka sitten ohjeen mukaan.

- *Suoran oraalisen antikoagulantin vaihtaminen Inhixa-valmisteeseen*
  Lopeta suoran oraalisen antikoagulantin käyttö. Älä aloita Inhixa-hoitoa ennen kuin suoran oraalisen antikoagulantin viimeisestä annoksesta on kulunut 12 tuntia.

Jos käytät enemmän Inhixa-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos epäilet ottaneesi liian suuren tai liian pienen annoksen Inhixa-valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan, vaikka sinulle ei ilmaantuisi mitään merkkejä ongelmista. Jos lapsi vahingossa pistää tai nielee Inhixa-valmistetta, vie hänet välittömästi sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohdat käyttää Inhixa-valmistetta
Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta samana päivänä korvataksesi unohtamasi annoksen. Päiväkirjan pitäminen auttaa varmistamaan, ettet unohda ottaa annosta.

Jos lopetat Inhixa-valmisteen käytön
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

On tärkeää jatkaa Inhixa-pistosten ottamista kunnes lääkäri päättää lopettaa hoidon. Jos lopetat valmisteen käytön ennenaikaisesti, saatat saada veritulpan, mikä voi olla hyvin vaarallista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten muutkin verisuonitukosten estoon käytetyt antikoagulanttilääkkeet, myös Inhixa voi aiheuttaa verenvuotoa, joka saattaa olla hengenvaarallinen. Joissakin tapauksissa verenvuotoa saattaa olla vaikea havaita.

Jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa verenvuoto, joka ei lakkaa itsestään, tai jos havaitset merkkejä runsaasta verenvuodosta (poikkeuksellista heikkoutta, väsymystä, kalpeutta, huimausta, päänsärkyä tai selittämätöntä turvotusta), ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
Lääkäri voi päättää tiheämmästä seurannasta tai muuttaa lääkitystäsi.

Lopeta Inhixa-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (kuten hengitysvaikeuksia, huulten, suun, nielun tai silmien turvotusta).

Lopeta enoksapariinin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:
- Punoittava, hilseilevä, laaja-alainen ihottuma, jonka yhteydessä esiintyy kyhmyjä ihon alla, rakkuloita ja kuumetta. Oireet ilmenevät yleensä hoidon aloitusvaiheessa (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).

Ota heti yhteyttä lääkäriin
- Jos sinulle ilmaantuu merkkejä verisuonitukoksesta, kuten:
  - kouristavaa kipua, punoitusta, lämpöilyä tai turvotusta toisessa jalassa – nämä ovat syvän laskimotukoksen oireita
  - hengästymistä, rintakipua, pyörtymistä tai veriyskösiä – nämä ovat keuhkoembolian oireita
- Jos sinulla ilmenee kivuliasta ihottumaa, johon liittyy ihonalaisia tummanpunaisia pilkkuja, jotka eivät katoa, kun niitä painaa.

Lääkäri voi pyytää sinua käymään verikokeessa verihiutaleiden määrän tarkistamiseksi.

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:
Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)
- verenvuoto
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen.

Yleiset: (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- saat mustelmia tavallista herkemmin. Tämä voi johtua verihiutaleiden määrän pienenemisestä veressäsi.
- vaaleanpunaiset laikut iholla. Näitä ilmaantuu todennäköisemmin alueelle, johon olet saanut Inhixa-pistoksia.
- ihottumat (nokkosrokko, urtikaria)
- kutiava punoittava iho
- pistoskohdan mustelma tai kipu
- punasolujen määrän väheneminen
- verihiutaleiden suuri määrä
- päänsärky.

Melko harvinaiset: (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
- äkillinen kova päänsärky. Tämä voi olla merkki aivoverenvuodosta.
- vatsan alueen aristus ja turvotus. Sinulla voi olla vatsan alueen verenvuoto.

- laaja-alaisia, punaisia, epäsäännöllisen muotoisia ihomuutoksia, joihin saattaa liittyä rakkulamuodostusta
- ihoärsytys (paikallinen)
- ihon tai silmien keltaisuus ja virtsan muuttuminen tummemmaksi. Nämä saattavat olla maksavaivojen merkkejä.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
- vakavat allergiset reaktiot. Merkkejä voivat olla ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet sekä huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen. Tämä on todennäköisempää henkilöillä, joilla on munuaisvaivoja tai diabetes. Lääkäri pystyy tarkistamaan tämän verikokeella.
- veren eosinofiilivalkosolujen määrän lisääntyminen. Lääkäri pystyy tarkistamaan tämän verikokeella.
- hiusten lähtö
- osteoporoosi (tila, jossa luunmurtumariski suurenee) pitkäaikaisen käytön jälkeen
- pistely, puutuminen ja lihasheikkous (erityisesti vartalon alaosassa) spinaalipiston tai -anestesian jälkeen
- rakon tai suolen hallinnan menetys (niin ettet pysty säätelemään WC-käyntejä)
- pistoskohdan kova kyhmy tai paukama.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Inhixa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Esitäytetyt Inhixa-ruiskut on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämätön lääke. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Inhixa sisältää
- Vaikuttava aine on enoksapariininatrium
  Yksi millilitra sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia
  Yksi 0,2 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 2 000 IU (20 mg) enoksapariininatriumia
  Yksi 0,4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatriumia
  Yksi 0,6 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 6 000 IU (60 mg) enoksapariininatriumia
  Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8 000 IU (80 mg) enoksapariininatriumia
  Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia

- Muu aine on injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Inhixa 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml - 0,2 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on sininen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalisella neulansuojuksella; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on
- 1, 2, 6, 10, 20 tai 50 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 20, 50 tai 90 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10 tai 20 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Inhixa 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml - 0,4 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on keltainen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalisella neulansuojuksella; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on:
- 2, 5, 6, 10, 20, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 tai 90 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 2, 6, 10, 20 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 6 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Inhixa 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml - 0,6 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on oranssi polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalisella neulansuojuksella; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10, 12, 20, 24 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive –neulansuojalaite

Inhixa 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml - 0,8 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on punainen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalisella neulansuojuksella; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua

- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10, 12, 20, 24 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Inhixa 10 000 IU (100 mg)/1 ml - 1 ml liuosta kirkkaassa, värittömässä:
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on musta polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite tai manuaalisella neulansuojuksella; tai
- tyypin I neutraalista lasista valmistetussa mitta-asteikolla varustetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla. Ruiskussa on valkoinen polykarbonaattimäntä. Ruiskussa voi olla myös UltraSafe Passive -neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on:
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 tai 90 esitäytettyä ruiskua
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite
- 6, 10, 12, 20, 24 tai 50 esitäytettyä ruiskua, joissa on manuaalinen neulansuojus
- 2 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on UltraSafe Passive -neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsova
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos
enoksapariininatrium
(enoxaparinum natricum)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Inhixa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta
3. Miten Inhixa-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Inhixa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Inhixa on ja mihin sitä käytetään

Inhixa sisältää enoksapariininatrium-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu pienimolekyylisiksi hepariineiksi (low molecular weight heparin, LMWH) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Inhixa vaikuttaa kahdella tavalla.
1) Se estää olemassa olevia verihyytymiä kasvamasta suuremmiksi. Tämä auttaa elimistöäsi niiden pilkkomisessa ja estää niitä aiheuttamasta haittaa sinulle.
2) Se estää veritulppien muodostumista verisuonistossa.

Inhixa-valmistetta voidaan käyttää:
- hoitamaan jo syntyneitä veritulppia
- estämään veritulppien muodostumista verisuonistoon seuraavissa tilanteissa:
  - ennen leikkausta ja sen jälkeen
  - jos sinulla on äkillinen sairaus, jonka vuoksi et voi liikkua tavalliseen tapaan
  - ehkäisemään uusien veritulppien muodostumista, jos sinulla on ollut syövästä johtuva veritulppa
  - jos sinulla on epästabiili sepelvaltimotauti (tila, jossa sydän ei saa riittävästi verta)
  - sydänkohtauksen jälkeen
- estämään verihyytymien muodostumista dialyysilaitteen letkuissa (käytetään henkilöillä, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta

Älä käytä Inhixa-valmistetta
- jos olet allerginen enoksapariininatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Merkkejä allergisesta reaktiosta voivat olla ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet sekä huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus

- jos olet allerginen hepariinille tai jollekin muulle pienimolekyyliselle hepariinille, kuten nadroparriinille, tintsaparriinille tai dalteparriinille
- jos olet saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihiutaleiden voimakasta vähenemistä – tätä reaktiota kutsutaan hepariinin aiheuttamaksi trombosytopeniaksi – edeltäneen 100 vuorokauden aikana tai jos veressäsi on enoksaparriinin vasta-aineita
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa tai sairaustila, jossa on merkittävä verenvuodon vaara (kuten mahahaava, jonkin aikaa sitten tehty aivo- tai silmäleikkaus) tai äskettäin sairastettu aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus
- jos käytät Inhixa-valmistetta laskimotukosten hoitoon ja sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa seuraavan 24 tunnin aikana.

Varoitukset ja varotoimet
Inhixa-valmistetta **ei pidä vaihtaa** toiseen pienimolekyylisten hepariinien ryhmään kuuluvaan lääkkeeseen, koska ne eivät täysin vastaa toisiaan ja niiden vaikutus ja käyttöohjeet poikkeavat toisistaan.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta, jos:
- olet joskus saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihiutaleiden voimakasta vähenemistä
- sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa (ks. kohta ”Leikkaukset ja anestesia”): Inhixa-lääkityksen ja tämän toimenpiteen välillä on pidettävä tauko
- sinulle on asennettu sydämen tekoläppä
- sinulla on endokardiitti (sydämen sisäkalvon tulehdus)
- sinulla on ollut mahahaava
- olet äskettäin sairastanut aivohalvauksen
- sinulla on korkea verenpaine
- sinulla on diabetes tai diabeteksen aiheuttamia muutoksia silmän verisuonissa (diabeettinen retinopatia)
- sinulle on äskettäin tehty silmä- tai aivoleikkaus
- olet iäkäs (yli 65-vuotias) ja erityisesti, jos olet yli 75-vuotias
- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on maksan toimintahäiriö
- olet ali- tai ylipainoinen
- sinulla on kohonnut veren kaliumpitoisuus (tämä voidaan tarkistaa verikokeella)
- käytät tällä hetkellä lääkkeitä, jotka vaikuttavat verenvuototaipumukseen (ks. jäljempänä kohta "Muut lääkevalmisteet ja Inhixa").

Sinulle saatetaan tehdä verikokeita verihiutaleiden määrän ja veren kaliumpitoisuuden tarkistamiseksi ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen käytön aikana.

Lapset ja nuoret
Inhixa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole arvioitu.

Muut lääkevalmisteet ja Inhixa
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.
- Varfariini – toinen verenohennuslääke
- Asetyylisalisyylihappo (eli aspiriini tai ASA), klopidogreeli tai muu veritulppien muodostumisen ehkäisyyn käytettävä lääke (ks. myös kohta 3, "Antikoagulantin vaihtaminen")
- Dekstraani-injektio – korvaamaan menetettyä verta
- Ibuprofeeni, diklofenaakki, ketorolaakki tai muu NSAID-ryhmän tulehduskipulääke, jota käytetään niveltulehduksen ja muiden tilojen yhteydessä ilmenevän kivun lievitykseen ja turvotuksen vähentämiseen
- Prednisoloni, deksametasoni tai muut astman, nivelreuman ja muiden tautitilojen hoitoon käytetyt lääkkeet

- Lääkkeet, jotka suurentavat veren kaliumpitoisuutta, kuten kaliumsuolat, nesteenpoistolääkkeet ja tietyt sydänlääkkeet.

Leikkaukset ja anestesia
Jos sinulle on suunniteltu lannepistoa tai olet menossa leikkaukseen, jossa käytetään spinaali- tai epiduraalianestesiaa, kerro lääkärille, että käytät Inhixa-valmistetta. Katso kohta "Älä käytä Inhixa-valmistetta". Kerro lääkärille myös, jos sinulla on selkärankaan liittyviä vaivoja tai jos sinulle on joskus tehty selkärankaan kohdistunut leikkaus.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana ja sinulle on asennettu mekaaninen sydämen tekoläppä, koska sinulla voi olla suurentunut veritulppien muodostumisen riski. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai suunnittelet imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Inhixa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jäljitettävyys
On tärkeää kirjata ylös käyttämäsi Inhixa-valmisteen eränumero. Kun saat uuden Inhixa-pakkauksen, merkitse aina muistiin sen päivämäärä ja eränumero (joka on paketissa lyhenteen Lot jälkeen). Pidä tämä tieto turvallisessa paikassa.

Inhixa sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Inhixa-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen antaminen
- Tavallisesti Inhixa-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Tämä johtuu siitä, että lääke annetaan pistoksena.
- Saattaa olla, että sinun on jatkettava Inhixa-valmisteen käyttöä myös kotona ja otettava pistos itse (katso jäljempänä olevat ohjeet siitä, miten tämä tapahtuu).
- Inhixa annetaan yleensä pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).
- Inhixa voidaan antaa myös injektiona laskimoon tietyn tyyppisen sydänkohtauksen tai joidenkin leikkausten jälkeen.
- Inhixa voidaan antaa kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa.

Inhixa-valmistetta ei saa pistää lihakseen.

Miten paljon lääkettä annetaan
- Lääkäri päättää sinulle annettavan Inhixa-valmisteen määrän. Annos riippuu lääkkeen käyttöaiheesta.
- Jos sinulla on munuaisvaivoja, sinulle annettavan Inhixa-valmisteen määrää saatetaan pienentää.

1. Jo syntyneiden veritulppien hoito
- Normaali annos on 150 IU (1,5 mg) painokiloa kohti kerran vuorokaudessa tai 100 IU (1 mg) painokiloa kohti kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

2. Veritulppien muodostumisen estäminen verisuonistossa seuraavissa tilanteissa:
- *Leikkaus tai sairaudesta johtuva liikkumisrajoite*
    - Annos riippuu laskimotukoksen kehittymisen todennäköisyydestä. Sinulle annetaan joko 2 000 IU (20 mg) tai 4 000 IU (40 mg) Inhixa-valmistetta vuorokaudessa.
    - Jos olet menossa leikkaukseen, saat ensimmäisen pistoksen yleensä joko 2 tai 12 tuntia ennen leikkausta.
    - Jos joudut olemaan pitkään vuodepotilaana sairauden vuoksi, Inhixa-valmisteen annos on tavallisesti 4 000 IU (40 mg) vuorokaudessa.
    - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

- *Sydänkohtauksen jälkeen*

Inhixa-valmistetta voidaan käyttää kahden erityyppisen sydänkohtauksen yhteydessä. Nämä ovat akuutti ST-nousuinfarkti (STEMI) ja ST-nousuton infarkti (NSTEMI). Sinulle annettavan Inhixa-valmisteen annos riippuu iästäsi ja sairastamasi sydäninfarktin tyypistä.

ST-nousuton sydäninfarkti:
- Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet alle 75-vuotias:
- Aloitusannos on 3 000 IU (30 mg) Inhixa-valmistetta pistoksena laskimoon.
- Saat samanaikaisesti myös Inhixa-pistoksen ihon alle. Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet 75-vuotias tai iäkkäämpi:
- Tavallinen annos on 75 IU (0,75 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Kahden ensimmäisen Inhixa pistoksen enimmäisannos on 7 500 IU (75 mg).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (pallolaajennus):
Lääkäri voi päättää ylimääräisen Inhixa-annoksen antamisesta ennen pallolaajennusta sen mukaan, milloin sait viimeisen Inhixa-annoksen. Ylimääräinen pistos annetaan laskimoon.

3. Verihyytymien syntymisen esto dialyysikoneen letkustossa
- Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti.
- Inhixa annetaan kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa. Tämä määrä on yleensä riittävä 4 tunnin hoitokertaa varten. Lääkäri saattaa kuitenkin antaa tarvittaessa lisäannoksena 50–100 IU (0,5–1 mg) valmistetta painokiloa kohti.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa ei ole neulansuojusta

Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista
- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.

- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

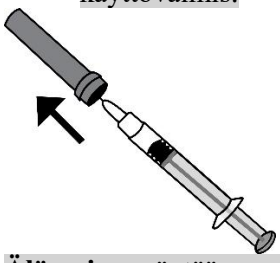
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

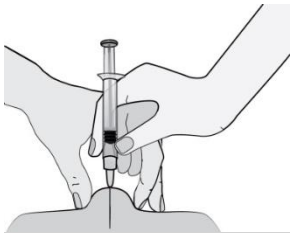


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa. Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä **ruiskua** (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä **ruiskua** kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos.

Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Miten annat Inhixa-pistoksen itsellesi esitäytetyllä ruiskulla, jossa on neulansuojus

Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojus, joka suojaa neulanpistovahingoilta. Jos voit antaa lääkevalmistepistoksen itse, lääkäri tai sairaanhoitaja neuvoo kuinka se tehdään. Älä yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta. Jollet ole varma, miten pistos pitäisi antaa, käänny heti lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Ennen Inhixa-pistoksen ottamista

- Tarkista lääkevalmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkettä ei saa käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Tarkista, että ruisku on ehjä ja siinä oleva neste on kirkasta. Jos näin ei ole, ota käyttöön uusi ruisku.
- Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia sen ulkonäössä.
- Varmista, että tiedät, miten suuri annos sinun pitää ottaa.
- Tarkista, aiheuttiko edellinen injektio punoitusta, värimuutoksia, turvotusta tai vuotoa iholla tai onko iho vielä aristava. Jos näin on, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Päätä, mihin pistät lääkevalmisteen. Vaihda pistoskohtaa joka antokerralla ja anna pistos vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle vatsaa. Tämä lääkevalmiste pistetään aivan vatsan ihon alle, mutta ei liian lähelle napaa tai mahdollista arpikudosta (vähintään 5 cm:n etäisyydelle näistä).
- Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Inhixa-injektion anto-ohjeet

1) Pese kädet ja pistokohta vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

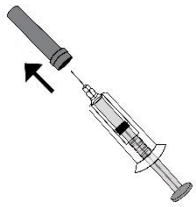
2) Istu tai makaa mukavassa asennossa ja rentoudu. Varmista, että näet valitsemasi pistoskohdan. Tähän tarkoitukseen sopii erinomaisesti lepo- tai nojatuoli tai vuode, jossa voit istua tyynyillä tuettuna.

3) Valitse sopiva pistoskohta vatsan oikealta tai vasemmalta puolelta. Tämän tulee olla vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta, kylkeen päin.

Muista: Älä pistä lääkettä lähemmäksi kuin 5 cm:n etäisyydelle navasta tai alueista, joilla on arpia tai mustelmia. Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla, vuoroin vasemmalle, vuoroin oikealle puolelle, riippuen siitä, kummalle puolelle viimeksi sait pistoksen.

4) Ota rasiasta esille muovinen kuplapakkaus, johon esitäytetty ruisku on pakattu. Avaa kuplapakkaus ja ota esitäytetty ruisku esille.

5) Poista injektioneulan suojus varovasti ruiskusta ja hävitä se. Ruisku on esitäytetty ja käyttövalmis.

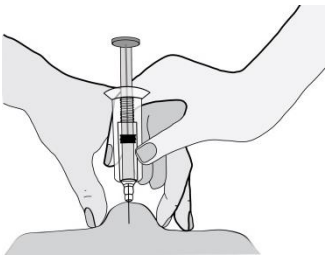


Älä paina mäntää ennen pistoksen antoa Kun olet poistanut neulan suojuksen, älä koske neulaan äläkä anna sen koskettaa mihinkään. Näin varmistat, että neula pysyy puhtaana (steriilinä).

6) Pidä ruiskua (kynän tavoin) toisessa kädessä ja nosta puhdistettu ihoalue varovasti toisella kädellä poimulle peukalon ja etusormen väliin.

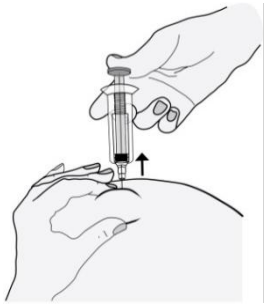
Muista **pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.**

7) Pidä ruiskua kohtisuorassa (90 asteen kulmassa), neula alaspäin suunnattuna. Pistä neula koko pituudeltaan ihopoimuun.



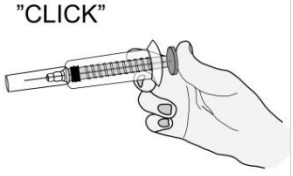
8) Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Näin lääkevalmiste pistetään vatsan rasvakudoksiin. Muista pitää ihopoimu koholla koko injektion ajan.

9) Poista neula vetämällä se suoraan ulos. Paina mäntää koko ajan!



Älä hiero pistoskohtaa injektion jälkeen, jotta siihen ei synny mustelmaa.

10) Paina voimakkaasti ruiskun mäntää. Neulan suojalaite, joka on muodoltaan muovinen sylinteri, aktivoituu automaattisesti peittämään neulan täysin.



11) Laita käytetty ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. Sulje astian kansi tiiviisti ja sijoita astia pois lasten ulottuvilta.

Kun astia on täynnä, hävitä se lääkärin tai apteekin ohjeiden mukaisesti. Älä heitä sitä tavallisten talousjätteiden joukkoon.

Antikoagulanttihoidon vaihtaminen

- *Inhixa-hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonisteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. varfariiniin)*
  Lääkäri pyytää sinua käymään INR-testiksi kutsutussa verikokeessa ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin Inhixa-valmisteen käyttö lopetetaan.

- *K-vitamiiniantagonisteiksi kutsutuista verenohennuslääkkeistä (esim. varfariinista) vaihtaminen Inhixa-hoitoon*
  Lopeta K-vitamiiniantagonistin käyttö. Lääkäri pyytää sinua käymään INR-testiksi kutsutussa verikokeessa ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin Inhixa-valmisteen käyttö aloitetaan.

  - *Inhixa-hoidon vaihtaminen suoriksi oraalisiksi antikoagulanteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin(esim. apiksabaaniin, dabigatraaniin, edoksabaaniin, rivaroksabaaniin)*

  Lopeta Inhixa-valmisteen käyttö. Aloita suoran oraalisen antikoagulantin ottaminen 0–2 tuntia ennen kuin normaalisti olisit saanut seuraavan Inhixa-pistoksen, ja jatka sitten ohjeen mukaan.

- *Suoran oraalisen antikoagulantin vaihtaminen Inhixa-valmisteeseen*
  Lopeta suoran oraalisen antikoagulantin käyttö. Älä aloita Inhixa-hoitoa ennen kuin suoran oraalisen antikoagulantin viimeisestä annoksesta on kulunut 12 tuntia.

Jos käytät enemmän Inhixa-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos epäilet ottaneesi liian suuren tai liian pienen annoksen Inhixa-valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan, vaikka sinulle ei ilmaantuisi mitään merkkejä ongelmista. Jos lapsi vahingossa pistää tai nielee Inhixa-valmistetta, vie hänet välittömästi sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohdat käyttää Inhixa-valmistetta
Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta samana päivänä korvataksesi unohtamasi annoksen. Päiväkirjan pitäminen auttaa varmistamaan, ettet unohda ottaa annosta.

Jos lopetat Inhixa-valmisteen käytön
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
On tärkeää jatkaa Inhixa-pistosten ottamista, kunnes lääkäri päättää lopettaa hoidon. Jos lopetat valmisteen käytön ennenaikaisesti, saatat saada veritulpan, mikä voi olla hyvin vaarallista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten muutkin verisuonitukosten estoon käytetyt antikoagulanttilääkkeet, myös Inhixa voi aiheuttaa verenvuotoa, joka saattaa olla hengenvaarallinen. Joissakin tapauksissa verenvuotoa saattaa olla vaikea havaita.

Jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa verenvuoto, joka ei lakkaa itsestään, tai jos havaitset merkkejä runsaasta verenvuodosta (poikkeuksellista heikkoutta, väsymystä, kalpeutta, huimausta, päänsärkyä tai selittämätöntä turvotusta), ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
Lääkäri voi päättää tiheämmästä seurannasta tai muuttaa lääkitystäsi.

Lopeta Inhixa-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (kuten hengitysvaikeuksia, huulten, suun, nielun tai silmien turvotusta).

Lopeta enoksapariinin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:
- Punoittava, hilseilevä, laaja-alainen ihottuma, jonka yhteydessä esiintyy kyhmyjä ihon alla, rakkuloita ja kuumetta. Oireet ilmenevät yleensä hoidon aloitusvaiheessa (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).

Ota heti yhteyttä lääkäriin
- Jos sinulle ilmaantuu merkkejä verisuonitukoksesta, kuten:
  - kouristavaa kipua, punoitusta, lämpöilyä tai turvotusta toisessa jalassa – nämä ovat syvän laskimotukoksen oireita
  - hengästymistä, rintakipua, pyörtymistä tai veriyskoksiä – nämä ovat keuhkoembolian oireita
- Jos sinulla ilmenee kivuliasta ihottumaa, johon liittyy ihonalaisia tummanpunaisia pilkkuja, jotka eivät katoa, kun niitä painaa.

Lääkäri voi pyytää sinua käymään verikokeessa verihiutaleiden määrän tarkistamiseksi.

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:
Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)
- verenvuoto
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen.

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- saat mustelmia tavallista herkemmin. Tämä voi johtua verihiutaleiden määrän pienenemisestä veressäsi.
- vaaleanpunaiset laikut iholla. Näitä ilmaantuu todennäköisemmin alueelle, johon olet saanut Inhixa-pistoksia.
- ihottumat (nokkosrokko, urtikaria)
- kutiava punoittava iho
- pistoskohdan mustelma tai kipu
- punasolujen määrän väheneminen
- verihiutaleiden suuri määrä
- päänsärky.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
- äkillinen kova päänsärky. Tämä voi olla merkki aivoverenvuodosta.
- vatsan alueen aristus ja turvotus. Sinulla voi olla vatsan alueen verenvuoto.
- laaja-alaisia, punaisia, epäsäännöllisen muotoisia ihomuutoksia, joihin saattaa liittyä rakkulamuodostusta
- ihoärsytys (paikallinen)
- ihon tai silmien keltaisuus tai virtsan muuttuminen väriltään tummemmaksi. Nämä saattavat olla maksavaivojen merkkejä.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
- vakavat allergiset reaktiot. Merkkejä voivat olla ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet sekä huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen. Tämä on todennäköisempää henkilöillä, joilla on munuaisvaivoja tai diabetes. Lääkäri pystyy tarkistamaan tämän verikokeella.
- veren eosinofiilivalkosolujen määrän lisääntyminen. Lääkäri pystyy tarkistamaan tämän verikokeella.
- hiusten lähtö
- osteoporoosi (tila, jossa luunmurtumariski suurenee) pitkäaikaisen käytön jälkeen

- pistely, puutuminen ja lihasheikkous (erityisesti vartalon alaosassa) spinaalipiston tai -anestesian jälkeen
- rakon tai suolen hallinnan menetys (niin ettet pysty säätelemään WC-käyntejä)
- pistoskohdan kova kyhmy tai paukama.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Inhixa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
Laimennettu liuos on käytettävä 8 tunnin kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Esitäytetyt Inhixa-ruiskut on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämätön lääke. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Inhixa sisältää
- Vaikuttava aine on enoksapariininatrium.
  Yksi millilitra sisältää 15 000 IU (150 mg) enoksapariininatriumia.
  Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 000 IU (120 mg) enoksapariininatriumia.
  Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 15 000 IU (150 mg) enoksapariininatriumia.
- Muu aine on injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Inhixa 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml - 0,8 ml liuosta:
- kirkkaassa, värittömässä tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja jossa on violetti polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on:
- 2, 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua
- 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite

Inhixa 15 000 IU (150 mg)/1 ml - 1 ml liuosta:
- kirkkaassa, värittömässä tyypin I neutraalista lasista valmistetussa ruiskusäiliössä, jossa on kiinteä neula ja neulansuojus ja joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja jossa on tummansininen polypropeenimäntä. Ruiskussa voi olla myös neulansuojalaite.

Toimitetaan pakkauksissa, joissa on:
- 2, 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua
- 10 tai 30 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojalaite

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat
Valmistaja
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsova
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Република България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Inhixa 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos, moniannosinjektiopakkaus
Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos, moniannosinjektiopakkaus
Inhixa 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injektioneste, liuos, moniannosinjektiopakkaus
enoksapariininatrium
(enoxaparinum natricum)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Inhixa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta
3. Miten Inhixa-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Inhixa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Inhixa on ja mihin sitä käytetään

Inhixa sisältää enoksapariininatrium-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu pienimolekyylisiksi hepariineiksi (low molecular weight heparin, LMWH) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Inhixa vaikuttaa kahdella tavalla
1) Se estää olemassa olevia verihyytymiä kasvamasta suuremmiksi. Tämä auttaa elimistöäsi niiden pilkkomisessa ja estää niitä aiheuttamasta haittaa sinulle.
2) Se estää veritulppien muodostumista verisuonistossa.

Inhixa -valmistetta voidaan käyttää:
- hoitamaan jo syntyneitä veritulppia
- estämään veritulppien muodostumista verisuonistoon seuraavissa tilanteissa:
  - ennen ja jälkeen leikkauksen
  - jos sinulla on äkillinen sairaus, jonka vuoksi et voi liikkua tavalliseen tapaan
  - ehkäisemään uusien veritulppien muodostumista, jos sinulla on ollut syövästä johtuva veritulppa
  - jos sinulla on epästabiili sepelvaltimotauti (tila, jossa sydän ei saa riittävästi verta)
  - sydänkohtauksen jälkeen
- estämään verihyytymien muodostumista dialyysilaitteen letkuissa (käytetään henkilöillä, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta)

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta

Älä käytä Inhixa-valmistetta
- jos olet allerginen enoksapariininatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Merkkejä allergisesta reaktiosta voivat olla ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet sekä huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.

- jos olet allerginen hepariinille tai jollekin muulle pienimolekyyliselle hepariinille, kuten nadroparriinille, tintsapariinille tai dalteparriinille
- jos olet saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihiutaleiden voimakasta vähenemistä - tätä reaktiota kutsutaan hepariinin aiheuttamaksi trombosytopeniaksi - edeltäneen 100 vuorokauden aikana tai jos veressäsi on enoksapariinin vasta-aineita
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa tai sairaustila, jossa on merkittävä verenvuodon vaara (kuten mahahaava, jonkin aikaa sitten tehty aivo- tai silmäleikkaus) tai äskettäin sairastettu aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus
- jos käytät Inhixa-valmistetta laskimotukosten hoitoon ja sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa seuraavan 24 tunnin aikana
    - jos potilas on ennenaikaisesti syntynyt tai vastasyntynyt korkeintaan kuukauden ikäinen vauva, koska käyttöön liittyy vakava myrkytysriski, mukaan lukien epänormaali hengitys (''gasping-oireyhtymä'').

Varoitukset ja varotoimet
Inhixa-valmistetta ei pidä vaihtaa toiseen pienimolekyylisten hepariinien ryhmään kuuluvaan lääkkeeseen, koska ne eivät täysin vastaa toisiaan ja niiden vaikutus ja käyttöohjeet poikkeavat toisistaan.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Inhixa-valmistetta jos:
- olet joskus saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihiutaleiden voimakasta vähenemistä
- sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa (ks. kohta ”Leikkaukset ja anestesia”): Inhixa-lääkityksen ja tämän toimenpiteen välillä on pidettävä tauko.
- sinulle on asennettu sydämen tekoläppä
- sinulla on endokardiitti (sydämen sisäkalvon tulehdus)
- sinulla on ollut mahahaava
- olet äskettäin sairastanut aivohalvauksen
- sinulla on korkea verenpaine
- sinulla on diabetes tai diabeteksen aiheuttamia muutoksia silmän verisuonissa (diabeettinen retinopatia)
- sinulle on äskettäin tehty silmä- tai aivoleikkaus
- olet iäkäs (yli 65-vuotias) ja erityisesti, jos olet yli 75-vuotias
- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on maksan toimintahäiriö
- olet ali- tai ylipainoinen
- sinulla on kohonnut veren kaliumpitoisuus (tämä voidaan tarkistaa verikokeella)
- käytät tällä hetkellä lääkkeitä, jotka vaikuttavat verenvuototaipumukseen (ks. jäljempänä kohta "Muut lääkevalmisteet ja Inhixa").

Sinulle saatetaan tehdä verikokeita verihiutaleiden määrän ja veren kaliumpitoisuuden tarkistamiseksi ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen käytön aikana.

Lapset ja nuoret
Inhixa-valmisteen tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole arvioitu.

Muut lääkevalmisteet ja Inhixa
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.
- Varfariini – toinen verenohennuslääke
- Asetyylisalisyylihappo (eli aspiriini tai ASA), klopidogreeli tai muu veritulppien muodostumisen ehkäisyyn käytettävä lääke (ks. myös kohta 3, "Antikoagulantin vaihtaminen")
- Dekstraani-injektio – korvaamaan menetettyä verta
- Ibuprofeeni, diklofenaakki, ketorolaakki tai muu NSAID-ryhmän tulehduskipulääke, jota käytetään niveltulehduksen ja muiden tilojen yhteydessä ilmenevän kivun lievitykseen ja turvotuksen vähentämiseen

- Prednisoloni, deksametasoni tai muut astman, nivelreuman ja muiden tautitilojen hoitoon käytetyt lääkkeet
- Lääkkeet, jotka suurentavat veren kaliumpitoisuutta, kuten kaliumsuolat, nesteenpoistolääkkeet ja tietyt sydänlääkkeet.

Leikkaukset ja anestesia
Jos sinulle on suunniteltu lannepistoa tai olet menossa leikkaukseen, jossa käytetään spinaali- tai epiduraalianestesiaa, kerro lääkärille, että käytät Inhixa-valmistetta. Katso kohta "Älä käytä Inhixa-valmistetta". Kerro lääkärille myös, jos sinulla on selkärankaan liittyviä vaivoja tai jos sinulle on joskus tehty selkärankaan kohdistunut leikkaus.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana ja sinulle on asennettu mekaaninen sydämen tekoläppä, koska sinulla voi olla suurentunut veritulppien muodostumisen riski. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai suunnittelet imettämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Inhixa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jäljitettävyys
On tärkeää kirjata ylös käyttämäsi Inhixa-valmisteen eränumero. Kun saat uuden Inhixa-pakkauksen, merkitse aina muistiin sen päivämäärä ja eränumero (joka on paketissa lyhenteen Lot jälkeen). Pidä tämä tieto turvallisessa paikassa.
Inhixa sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Inhixa sisältää bentsyylialkoholia
Inhixa sisältää bentsyylialkoholia (45 mg/3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienillä lapsilla on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (’’gasping-oireyhtymä’’).

Älä anna valmistetta vastasyntyneelle lapselle (ensimmäisen 4 viikon aikana) ilman lääkärin suositusta. Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, tai jos olet raskaana tai imetät, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

3. Miten Inhixa-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen antaminen
- Tavallisesti Inhixa-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Tämä johtuu siitä, että lääke annetaan pistoksena.
- Saattaa olla, että sinun on jatkettava Inhixa-valmisteen käyttöä myös kotona ja otettava pistos itse.
- Inhixa annetaan yleensä pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).

- Inhixa voidaan antaa myös injektiona laskimoon tietyn tyyppisen sydänkohtauksen tai joidenkin leikkausten jälkeen.
- Inhixa voidaan antaa kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa.
- Inhixa-valmistetta ei saa pistää lihakseen.

Miten paljon lääkettä annetaan
- Lääkäri päättää sinulle annettavan Inhixa-valmisteen määrän. Annos riippuu lääkkeen käyttöaiheesta.
- Jos sinulla on munuaisvaivoja, sinulle annettavan Inhixa-valmisteen määrää saatetaan pienentää.

1. Jo syntyneiden veritulppien hoito
- Normaali annos on 150 IU (1,5 mg) painokiloa kohti kerran vuorokaudessa tai 100 IU (1 mg) painokiloa kohti kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

2. Veritulppien muodostumisen estäminen verisuonistossa seuraavissa tilanteissa:
- *Leikkaus tai sairaudesta johtuva liikkumisrajoite*
    - Annos riippuu laskimotukoksen kehittymisen todennäköisyydestä. Sinulle annetaan joko 2 000 IU (20 mg) tai 4 000 IU (40 mg) Inhixa-valmistetta vuorokaudessa.
    - Jos olet menossa leikkaukseen, saat ensimmäisen pistoksen yleensä joko 2 tai 12 tuntia ennen leikkausta.
    - Jos joudut olemaan pitkään vuodepotilaana sairauden vuoksi, Inhixa-valmisteen annos on tavallisesti 4 000 IU (40 mg) vuorokaudessa.
    - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

- *Sydänkohtauksen jälkeen*

Inhixa-valmistetta voidaan käyttää kahden erityyppisen sydänkohtauksen yhteydessä. Nämä ovat akuutti ST-nousuinfarkti (STEMI) ja ST-nousuton infarkti (NSTEMI). Sinulle annettavan Inhixa-valmisteen annos riippuu iästäsi ja sairastamasi sydäninfarktin tyypistä.

ST-nousuton sydäninfarkti:
- Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi asetyylisalisyylihappoa (asperiinia).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet alle 75-vuotias:
- Aloitusannos on 3 000 IU (30 mg) Inhixa-valmistetta pistoksena laskimoon.
- Saat samanaikaisesti myös Inhixa-pistoksen ihon alle. Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi asetyylisalisyylihappoa (asperiinia).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet 75-vuotias tai iäkkäämpi:
- Tavallinen annos on 75 IU (0,75 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Kahden ensimmäisen Inhixa-pistoksen enimmäisannos on 7 500 IU (75 mg).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan Inhixa-valmistetta.

Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (pallolaajennus):
Lääkäri voi päättää ylimääräisen Inhixa-annoksen antamisesta ennen pallolaajennusta sen mukaan, milloin sait viimeisen Inhixa-annoksen. Ylimääräinen pistos annetaan laskimoon.

3. Verihyytymien syntymisen esto dialyysikoneen letkustossa
- Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti.
- Inhixa annetaan kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa. Tämä määrä on yleensä riittävä 4 tunnin hoitokertaa varten. Lääkäri saattaa kuitenkin antaa tarvittaessa lisäannoksena 50–100 IU (0,5–1 mg) valmistetta painokiloa kohti.

Antikoagulanttihoidon vaihtaminen

- *Inhixa-hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonisteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. varfariiniin)*
  Lääkäri pyytää sinua käymään INR-testiksi kutsutussa verikokeessa ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin Inhixa-valmisteen käyttö lopetetaan.

- *K-vitamiiniantagonisteiksi kutsutuista verenohennuslääkkeistä (esim. varfariinista) vaihtaminen Inhixa-hoitoon*
  Lopeta K-vitamiiniantagonistin käyttö. Lääkäri pyytää sinua käymään INR-testiksi kutsutussa verikokeessa ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin Inhixa-valmisteen käyttö aloitetaan.

- *Inhixa-hoidon vaihtaminen suoriksi oraalisiksi antikoagulanteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. apiksabaaniin, dabigatraaniin, edoksabaaniin, rivaroksabaaniin)*
  Lopeta Inhixa-valmisteen käyttö. Aloita suoran oraalisen antikoagulantin ottaminen 0–2 tuntia ennen kuin normaalisti olisit saanut seuraavan Inhixa-pistoksen ja jatka sitten ohjeen mukaan.

- *Suoran oraalisen antikoagulantin vaihtaminen Inhixa-valmisteeseen*
  Lopeta suoran oraalisen antikoagulantin käyttö. Älä aloita Inhixa-hoitoa ennen kuin suoran oraalisen antikoagulantin viimeisestä annoksesta on kulunut 12 tuntia.

Jos käytät enemmän Inhixa-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos epäilet ottaneesi liian suuren tai liian pienen annoksen Inhixa-valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan, vaikka sinulle ei ilmaantuisi mitään merkkejä ongelmista. Jos lapsi vahingossa pistää tai nielee Inhixa-valmistetta, vie hänet välittömästi sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohdat käyttää Inhixa-valmistetta
Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta samana päivänä korvataksesi unohtamasi annoksen. Päiväkirjan pitäminen auttaa varmistamaan, ettet unohda ottaa annosta.

Jos lopetat Inhixa-valmisteen käytön
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
On tärkeää jatkaa Inhixa-pistosten ottamista kunnes lääkäri päättää lopettaa hoidon. Jos lopetat valmisteen käytön ennenaikaisesti, saatat saada veritulpan, mikä voi olla hyvin vaarallista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten muutkin verisuonitukosten estoon käytetyt antikoagulanttilääkkeet, myös Inhixa voi aiheuttaa verenvuotoa, joka saattaa olla hengenvaarallinen. Joissakin tapauksissa verenvuotoa saattaa olla vaikea havaita.

Jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa verenvuoto, joka ei lakkaa itsestään tai jos havaitset merkkejä runsaasta verenvuodosta (poikkeuksellista heikkoutta, väsymystä, kalpeutta, huimausta, päänsärkyä tai selittämätöntä turvotusta), ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
Lääkäri voi päättää tiheämmästä seurannasta tai muuttaa lääkitystäsi.

Lopeta Inhixa-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (kuten hengitysvaikeuksia, huulten, suun, nielun tai silmien turvotusta).

Lopeta enoksapariinin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:
- Punoittava, hilseilevä, laaja-alainen ihottuma, jonka yhteydessä esiintyy kyhmyjä ihon alla, rakkuloita ja kuumetta. Oireet ilmenevät yleensä hoidon aloitusvaiheessa (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).

Ota heti yhteyttä lääkäriin
- Jos sinulle ilmaantuu merkkejä verisuonitukoksesta, kuten:
  - kouristavaa kipua, punoitusta, lämpöilyä tai turvotusta toisessa jalassa – nämä ovat syvän laskimotukoksen oireita
  - hengästymistä, rintakipua, pyörtymistä tai veriyskösiä – nämä ovat keuhkoembolian oireita
- Jos sinulla ilmenee kivuliasta ihottumaa, johon liittyy ihonalaisia tummanpunaisia pilkkuja, jotka eivät katoa, kun niitä painaa.

Lääkäri voi pyytää sinua käymään verikokeessa verihiutaleiden määrän tarkistamiseksi.

Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista:
Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)
- verenvuoto
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen.

Yleiset: (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- saat mustelmia tavallista herkemmin. Tämä voi johtua verihiutaleiden määrän pienenemisestä veressäsi.
- vaaleanpunaiset laikut iholla. Näitä ilmaantuu todennäköisemmin alueella, johon olet saanut Inhixa-pistoksia.
- ihottumat (nokkosrokko, urtikaria)
- kutiava punoittava iho
- pistoskohdan mustelma tai kipu
- punasolujen määrän väheneminen
- verihiutaleiden suuri määrä
- päänsärky.

Melko harvinaiset: (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)
- äkillinen kova päänsärky. Tämä voi olla merkki aivoverenvuodosta.
- vatsan alueen aristus ja turvotus. Sinulla voi olla vatsan alueen verenvuoto.
- laaja-alaisia, punaisia, epäsäännöllisen muotoisia ihomuutoksia, joihin saattaa liittyä rakkulamuodostusta
- ihoärsytys (paikallinen)
- ihon tai silmien keltaisuus ja virtsan muuttuminen tummemmaksi. Nämä saattavat olla maksavaivojen merkkejä.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
- vakavat allergiset reaktiot. Merkkejä voivat olla ihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet sekä huulten, kasvojen, nielun tai kielen turvotus.
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen. Tämä on todennäköisempää henkilöillä, joilla on munuaisvaivoja tai diabetes. Lääkäri pystyy tarkistamaan tämän verikokeella.
- veren eosinofiilivalkosolujen määrän lisääntyminen. Lääkäri pystyy tarkistamaan tämän verikokeella
- hiusten lähtö
- osteoporoosi (tila, jossa luunmurtumariski suurenee) pitkäaikaisen käytön jälkeen
- pistely, puutuminen ja lihasheikkous (erityisesti vartalon alaosassa) spinaalipiston tai -anestesian jälkeen
- rakon tai suolen hallinnan menetys (niin ettet pysty säätelemään WC-käyntejä)
- pistoskohdan kova kyhmy tai paukama.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Inhixa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 28 päivää 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisesta näkökulmasta avattua lääkevalmistetta voi säilyttää enintään 28 päivää alle 25 °C:n lämpötilassa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen, kun laimentamiseen käytetään infuusionesteisiin käytettävää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosia sisältävää injektionesteisiin käytettävää vettä

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu olevan 8 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologisesta näkökulmasta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä poissulje mikrobikontaminaation riskiä. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Käyttämätön lääke hävitetään.
Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Inhixa sisältää
- Vaikuttava aine on enoksapariininatrium
  Yksi ml sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia
  Yksi injektiopullo (3,0 ml) sisältää 30 000 IU (300 mg) enoksapariininatriumia.
  Yksi injektiopullo (5,0 ml) sisältää 50 000 IU (500 mg) enoksapariininatriumia.
  Yksi lääkepullo (10,0 ml) sisältää 100 000 IU (1000 mg) enoksapariininatriumia.
- Muut aineet ovat bentsyylialkoholi (ks. kohta 2) ja injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
- 3 ml liuosta kirkkaassa ja värittömässä tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on kuminen tulppa ja valkoinen alumiinimuovinen korkki, pakattuna pahvikoteloon.

Toimitetaan 1 injektiopullon pakkauksissa.

- 5 ml liuosta kirkkaassa ja värittömässä tyypin I lasisessa injektiopullossa, jossa on kuminen tulppa ja harmaa alumiinimuovinen korkki, pakattuna pahvikoteloon.

Toimitetaan 5 injektiopullon pakkauksissa.

- 10 ml liuosta kirkkaassa ja värittömässä tyypin I lasisessa lääkepullossa kumikorkilla ja valkoinen alumiinimuovinen korkki pahvilaatikossa.

Toimitetaan 1 tai 5 injektiopullon pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
Strawinskylaan 1143, Toren C-11
1077XX Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja
SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
Chełmska 30/34
00-725 Varsova
Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31 (0)76 531 5388

Република България
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Česká republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+420255790502

Danmark
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4578774377

Deutschland
Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin
+49 (0)30 98 321 31 00

Eesti
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Ελλάδα
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

España
TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.
Tel: +34 91 123 21 16

Lietuva
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Luxembourg/Luxemburg
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Magyarország
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+3618001930

Malta
Mint Health Ltd.
+356 2755 9990

Nederland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Norge
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+4721569855

Österreich
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+43720230772

Polska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

France
Viatris Santé
+33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+385 17776255

Ireland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+31208081112

Ísland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Italia
Techdow Pharma Italy S.R.L.
Tel: +39 0256569157

Κύπρος
MA Pharmaceuticals Trading Ltd
+357 25 587112

Latvija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+37125892152

Portugal
Laboratórios Atral, S.A.
+351308801067

România
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenija
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+49 (0)30 220 13 6906

Slovenská republika
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+421233331071

Suomi/Finland
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+358942733040

Sverige
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+46184445720

United Kingdom (Northern Ireland)
Techdow Pharma Netherlands B.V.
+44 28 9279 2030

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/