

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos

- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injektioneste, liuos

15 000 IU/ml (150 mg/ml) injektioneste, liuos:

- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 120 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 150 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Esitäytetyt ruiskut:

2 000 IU (20 mg) / 0,2 ml

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

4 000 IU (40 mg) / 0,4 ml

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

6 000 IU (60 mg) / 0,6 ml

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

8 000 IU (80 mg) / 0,8 ml

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

10 000 IU (100 mg) / 1,0 ml

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatiumia 10 000 anti-Xa IU (joka vastaa 100 mg:aa) 1,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Ampullit

10 000 IU (100 mg) / 1,0 ml

Yksi ampulli sisältää enoksapariininatiumia 10 000 anti-Xa IU (joka vastaa 100 mg:aa) 1,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Moniannosinjektiopullot:

30 000 IU (300 mg) / 3 ml

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatiumia 30 000 anti-Xa IU (joka vastaa 300 mg:aa) + 45 mg bentsyylialkoholia 3,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

50 000 IU (500 mg) / 5 ml

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatiumia 50 000 anti-Xa IU (joka vastaa 500 mg:aa) + 75 mg bentsyylialkoholia 5,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

100 000 IU (1 000 mg) / 10 ml

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatiumia 100 000 anti-Xa IU (joka vastaa 1 000 mg:aa) + 150 mg bentsyylialkoholia 10,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

15 000 IU/ml (150 mg/ml) injektioneste, liuos

Esitäytetyt ruiskut:

12 000 IU (120 mg) / 0,8 ml

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatiumia 12 000 anti-Xa IU (joka vastaa 120 mg:aa) 0,8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

15 000 IU (150 mg) / 1 ml

Yksi esitäytetty ruisku sisältää enoksapariininatiumia 15 000 anti-Xa IU (joka vastaa 150 mg:aa) 1,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LOVENOX (ja muut kauppanimet) on tarkoitettu aikuisille:

- laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
- laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan liikuntarajoitteisille sisätautipotilaille, joilla on akuutti sairaus (kuten akuutti sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vaikea infektio tai reumatauti) ja suurentunut laskimotromboembolian riski.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
- tromboosien ehkäisyyn elimistön ulkopuolisessa verenkierrassa hemodialyysin aikana.
- akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:
 - epästabiliin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.

- akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien ne potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri

Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifikaatiomallia.

- Suositeltu enoksapariinatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariinatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvallisiksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariinatriumhoitoa 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 enoksapariinatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariinatriumhoidon 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 sisätautipotilaille

Enoksapariinatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariinatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävä hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoito

Enoksapariinatrium 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.

Enoksapariinatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Enoksapariinin korvaaminen oraalilla antikoagulantilla ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Suosittelut enoksapariinatriumannos 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 enoksapariinatrium 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 enoksapariinatriumia 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 enoksapariinatriumin 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.
Asetyyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta latausannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.
- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariinatriummannostus 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 asetyyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vasta-aiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tulee ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariinatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
 - Annostus vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
 - Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariinatriumannos 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 enoksapariinatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Pediatriset potilaat

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää bentsyylialkoholia, eikä sitä saa käyttää vastasyntyneiden tai keskosten hoitoon (ks. kohta 4.3).

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 annettavastaa 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

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

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

<u>Käyttöaihe</u>	<u>Annostusohjelma</u>
Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolia hoito	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

Suosittelut 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

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta ei saa antaa lihakseen.

Enoksapariinatriumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksella, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.

- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Esitötetyt kertakäyttöruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

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

- Pistotekniikka ihon alle:

Injektio annetaan mieluiten potilaan ollessa makuuasennossa. Enoksapariinatrium annetaan syvässä ihonalaisena injektiona.

Kun käytät esitötettyjä ruiskuja, älä poista ruiskusta ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkkeen määrä on sovitettava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitötettyjä 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 esitötettyjä 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 lääkkeen mukana tulevan pakkausselosteen ohjeita.

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

Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksena, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.

Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää joko moniannosinjektiopulloa tai esitötettyä ruiskua.

Enoksapariinatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkkeisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariinatriumin ja muiden lääkkeiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittävällä määrällä keittosuola- tai dekstroosiliuosta ennen enoksapariinatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkkeestä. Enoksapariinatrium voidaan antaa turvallisesti fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa.

- o 3 000 IU:n (30 mg) aloitusbolus

Enoksapariinatriumin 3 000 IU:n (30 mg) aloitusboluksen antamista varten on käytettävä esitötettyä 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.

- o 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 lääke 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) enoksapariinatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko fysiologista suolaliuosta (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttista vesiliuosta) seuraavasti: Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariinatriumia 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	Pistettävä määrä
	30 IU/kg (0,3 mg/kg)	lopulliseen pitoisuuteen
		300 IU (3 mg)/ml
		laimentamisen jälkeen
[Kg]	IU	[mg]
		[ml]
45	1350	13,5
50	1500	15
55	1650	16,5
60	1800	18
65	1950	19,5
70	2100	21
75	2250	22,5
80	2400	24
85	2550	25,5
90	2700	27
95	2850	28,5
100	3000	30
105	3150	31,5
110	3300	33
115	3450	34,5
120	3600	36
125	3750	37,5
130	3900	39
135	4050	40,5
140	4200	42
145	4350	43,5
150	4500	45

- Valtimolinjan injektio:

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päivävastoin

- *Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonisteihin ja päivävastoin*

Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiinin antagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.

Koska K-vitamiinin antagonistista saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariinihoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, että INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeutisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä.

Siirryttäessä K-vitamiinin antagonistista enoksapariiniin K-vitamiinin antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

- *Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päivävastoin*

Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariiniannos normaalisti annetaan ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otetaan.

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.

Jatkuvassa tekniikassa 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) esilääkitystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

- *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).

Jatkuvassa tekniikassa 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 välttyttäisiin.

Niin ikään on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen, 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

Enoksapariinatrium on vasta-aiheinen, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariinatriumille, 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 aivoverenvuodosta johtuva halvaus, 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).

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot

- Yliherkkyys bentsyylialkoholille
- koska moniannosinjektiopullossa oleva enoksapariinatriumvalmiste sisältää bentsyylialkoholia (ks. kohta 6.1), sitä ei saa antaa vastasyntyneille tai keskosille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- *Yleistä*

Enoksapariinatrium 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 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)*

Enoksapariinatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edeltävän päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3); Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.

Enoksapariinatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariinatriumin käyttämisestä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin ja eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

- *Verihiutalemäärän seuranta*

Myös pienimolekyylisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombosytopenian riski. Jos trombosytopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariinatriumhoidon aloittamisesta.

Hepariinin aiheuttaman trombosytopenian riski on suurentunut leikkauksen jälkeen erityisesti sydänleikkausten yhteydessä ja syöpäpotilailla.

Siksi suositellaan verihutiutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariininatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.

Verihutiutalemäärä 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 potilas siirtää muuhun, ei-hepariinipohjaiseen antikoagulanttihoitoon, jos verihutiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

Kuten muillakin antikoagulantteilla, 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 kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmän leikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

- *Laboratoriokokeet*

Laskimotromboemبولian ehkäisemiseksi käytettävänä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.

Suurempia 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 annostus on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkkeiden, 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 seuranta, 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 spinaalihakematooman 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 enoksapariinatriuminjektioiden annostelussa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Vaippakatetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Vaippakatetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariinatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariinatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua vaippakatetrin 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 tekoläppät*

Enoksapariinatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän trombooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. 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*

Enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumia (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 läpän trombooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. 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 yli 80-vuotiailla) 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*

Enoksapariinatriumaltistus 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).

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

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttien että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariinatriumaltistus 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*

Enoksapariinatriumia 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) enoksapariinatriumaltistus 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/m²) 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.

- *Jäljitettävyyys*

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariinien jäljitettävyyden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmisteen kaupanimen ja eränumeron.

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot

- *Bentsyylialkoholi*

Bentsyylialkoholia säilöntäaineena sisältävien lääkevalmisteiden antamiseen vastasyntyneille on liittynyt fataali gasping-oireyhtymä (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myös toksisia ja anafylaktisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

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 enoksapariinatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariinatriumia 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 enoksapariinatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*

- Trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidooreli, 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 enoksapariinatriumin 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 ihmisen 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 enoksapariinatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä. Enoksapariinatriumia 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 enoksapariinatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot

Koska bentsyylialkoholi saattaa läpäistä istukan, on suositeltavaa käyttää lääkemuotoa, joka ei sisällä bentsyylialkoholia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä.

Enoksapariininatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -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 on suuri tromboembolisten komplikaatioiden riski. Enoksapariininatriumia annettiin syvän laskimotromboosin profylaksiaan 1 169 sisätautipotilaalle, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Potilaista 559 sai hoitoa syvään laskimotromboosiin, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, 1 578 potilasta sai hoitoa epästabiliin angina pectorikseen ja non-Q-aaltointarktiin 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 epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltointarkin 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).

Taulukkomuotoinen yhteenveto 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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 trombositopenia, 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, shokki mukaan lukien*

Hermosto

- Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto

- Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksinaalinen 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 kudος

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

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).

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 muillakin antikoagulantteilla, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksiasisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> verenvuoto^a <i>Harvinainen:</i> retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto^a	<i>Hyvin yleinen:</i> verenvuoto^a <i>Melko harvinainen:</i> kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto^a <i>Harvinainen:</i> retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto^a <i>Melko harvinainen:</i> kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

^a: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

Trombosytopenia ja trombosytoosi

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi^β <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi^β <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Yleinen:</i> Trombosytoosi^β Trombosytopenia <i>Hyvin harvinainen:</i> Immunoallerginen trombosytopenia

^β: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 E9/l

Pediatriset potilaat

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

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot:

Bentsyylialkoholia säilöntäaineena sisältävien lääkevalmisteiden antamiseen vastasyntyneille on liittynyt fataali gasping-oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myös toksisia ja anafylaktisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille (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 enoksapariinatriumyliannostus saattaa johtaa verenvuotokomplikaatioihin. Suurtenkin oraalisten annosten jälkeen on epätodennäköistä, että enoksapariinatriumin imeytymistä tapahtuu.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariini-ryhmä, ATC-koodi: B01AB05

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja johon on liitetty tavallisen hepariinin antitromboottisia ja antikoagulanttiaktiivisuuksia. Lääkeaine on natriumsuola.

Puhdistetussa *in vitro* järjestelmässä enoksapariinatriumilla 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 antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisten 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 enoksapariinatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariinatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailu aikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden ehkäisy leikkauksen yhteydessä

- Laskimotromboemboolian 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 sairaalahoitajakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle, satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 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 laskimotromboemboliasairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitajakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 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 enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariinatrium 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 enoksapariinatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariinatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemboolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariinatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon

mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariinatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolme kuukautta [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) enoksapariinatriummannosta lumelääkkeeseen syvän laskimotromboosin profylaksiassa sisätautipotilaille, joiden liikkuminen oli akuutin sairauden aikana erittäin rajoittunutta (määriteltiin alle 10 metrin kävelymatkana $\leq$ 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 syvän laskimotromboosin riskitekijä (ikä $\geq$ 75 vuotta, syöpä, aiempi laskimotromboembolia, lihavuus, suonikohjut, hormonihoito tai krooninen sydämen tai hengityksen vajaatoiminta). Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 102 potilasta, ja 1 073 potilasta hoidettiin. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariinatrium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 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) enoksapariinatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariinia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariinia 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) enoksapariinatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa

ihon alle, (ii) enoksapariinatriumia 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). Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariinatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariinatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariinatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariinatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboemبولian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kerran 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: - enoksapariini kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5) - enoksapariini 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariinia150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariinia100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniiryhmässä.

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltointfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiniajan (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 enoksapariinatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,2 %:iin päivänä 14. Tämä

yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenmä 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 fibrinolyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia 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 annoksilla, jotka säädettiin aktivoituneen partiaalisen tromboplastinajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariinatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin).

4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariinatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariinatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariinatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariinatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariinatrium 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 % enoksapariinatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumin suotuista vaikutuksista ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyypin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan.

Enoksapariinatriumhoidosta 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 kallon sisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariinatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariinatriumhoidon eduksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniiryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniiryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniiryhmässä (0,1 %), kun taas kallon sisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

Enoksapariinatriumin suotuista vaikutuksista ensisijaiseen päätetapahtumaan, mikä havaittiin ensimmäisten 30 päivän aikana, säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariinatriumin käyttö annoksella 4 000 IU (40 mg) maksakirroosipotilaille (Child-Pugh -luokat B–C) näyttää olevan turvallista ja tehokasta portilaskimon 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 annosmäärittystutkimuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleispiirteet

Enoksapariinatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti muutoksina plasman anti-Xa-aktiivisuudessa ja anti-IIa-aktiivisuudessa ajan suhteen suositelluilla annostuksilla 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 enoksapariinatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuuotoja 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 % vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveillä vapaaehtoisilla oli toteutettu hoito, joka sisälsi toistetun ihon alle annetun annoksen 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 ihon alle annettiin toistettu annos 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 vahvuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.

Enoksapariinatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistetun 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-huippuaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista ja se oli 0,13 IU/ml toistetun kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 100 IU/kg:n (1 mg/kg) annoksen jälkeen ja 0,19 IU/ml kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Enoksapariinatrium on lääke, 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 kestäväen laskimoinfuusion jälkeen.

Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annostuksen 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 enoksapariinatriumin kineettinen profiili ei poikkea iäkkäillä tutkittavilla nuorempiin verrattuna, kun munuaisten toiminta on normaali. Koska munuaisten toiminta tunnetusti heikkenee iän myötä, enoksapariinatriumin eliminoituminen saattaa kuitenkin vähentyä iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennyttä kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumin 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 30–50 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 50–80 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 enoksapariinatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä.

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) 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 enoksapariinatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enoksapariinatriumin antikoagulanttivaikutusten lisäksi ei havaittu näyttöä haittavaikutuksista rotilla ja koirilla annoksella 15 mg/kg/vrk (ihon alle) tehdyissä 13 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa eikä rotilla ja apinoilla annoksella 10 mg/kg/vrk (ihon alle ja laskimoon) tehdyissä 26 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa.

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

Raskaana oleville rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariiniannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariinatriumin 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

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariinatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa STEMI)

Enoksapariinatrium voidaan antaa fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai glukoosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa.

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: ESITÄYTETTY RUISKU

[täytetään kansallisesti]

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {kansallinen viranomainen (hyperlinkki)} kotisivuilta

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/10 ml injektioneste, liuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää enoksapariininatiumia 10 000 anti-Xa IU (joka vastaa 100 mg:aa) 10,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LOVENOX (ja muut kauppanimet) on tarkoitettu aikuisille:

- tromboosien ehkäisyyn elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

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

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

Pediatriset potilaat

Enoksapariininatiumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen pienentää iäkkäille potilaille.

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).

Antotapa

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta ei saa antaa lihakseen.

- **Valtimolinjan injektio:**

Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Enoksapariinatrium on vasta-aiheinen, jos

- potilaalla on todettu yliherkkyys enoksapariinatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyyllisille 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 aivoverenvuodosta johtuva halvaus, 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

- *Yleistä*

Enoksapariinatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyyllisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annostuksen 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)*

Enoksapariinatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombosytopenia 100 edeltävän päivän aikana tai joiden veressä todetaan vasta-aineita (ks. kohta 4.3); Vasta-aineet voivat säilyä verenkierrossa useita vuosia.

Enoksapariinatriumia pitää käyttää äärimmäistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on aikaisemmin (yli 100 päivää sitten) ilmennyt hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariinatriumin käyttämisestä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin ja eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

- *Verihiutalemäärän seuranta*

Myös pienimolekyyliisiin 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 potilas siirtää muuhun, ei-hepariinipohjaiseen antikoagulanttihoitoon, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

Kuten muillakin antikoagulanteilla, 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 kohonnut valtimoverenpaine
- äskettäinen diabeettinen retinopatia
- neurokirurginen tai silmän leikkaus
- samanaikainen käyttö hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

- *Laboratoriokokeet*

Laskimotromboemبولian ehkäisemiseksi käytettävänä annoksina enoksapariininatrium ei vaikuta vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.

Suurempia 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 annostus on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkkeiden, 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 enoksapariinatriumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min, on tarpeen harkita enemmän, sillä enoksapariinatriumin 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 keskilinjän 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 spinaalihakematooman 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.

- *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*

Enoksapariinatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän trombooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. 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*

Enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumia (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 läpän trombooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. 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 yli 80-vuotiailla) 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*

Enoksapariinatriumaltistus 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. kohta 5.2). Enoksapariinatriumia ei

suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierron hemodialyysin aikana.

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariinatriumaltistus suurenee merkittävästi.

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

- *Maksan vajaatoiminta*

Enoksapariinatriumia 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) enoksapariinatriumaltistus 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/m²) 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.

- *Jäljitettävyyden*

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariininien jäljitettävyyden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmisteiden kaupanimen ja eränumeron.

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 enoksapariinatriumhoidon aloittamista, ellei niiden käyttö ole välttämätöntä. Jos yhdistelmähoito on aiheellista, enoksapariinatriumia pitää käyttää varoen, ja potilaan huolellisesta kliinisestä ja laboratorioseurannasta on huolehdittava tarpeen mukaan. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

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

Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariinatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
 - Trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidooreeli, 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 enoksapariinatriumin 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 ihmisen 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 enoksapariinatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä. Enoksapariinatriumia 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 teko-läppä (ks. kohta 4.4).

Jos epiduraalianestesia on suunniteltu, suositellaan enoksapariinatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Ei tiedetä, erittykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariinatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Enoksapariinatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariinatriumannos 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 enoksapariinatriumia 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 epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltointfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariinatriumin 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).

Taulukkomuotoinen yhteenveto 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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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, shokki mukaan lukien*

Hermosto

- Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto

- Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksinaalinen 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 kudokset

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

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).

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 muillakin antikoagulantteilla, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksiasisätauti-potilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen: verenvuoto^a</i> <i>Harvinainen: retroperitoneaalinen verenvuoto</i>	<i>Yleinen: Verenvuoto^a</i>	<i>Hyvin yleinen: verenvuoto^a</i> <i>Melko harvinainen: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto</i>	<i>Yleinen: Verenvuoto^a</i> <i>Harvinainen: retroperitoneaalinen verenvuoto</i>	<i>Yleinen: Verenvuoto^a</i> <i>Melko harvinainen: kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto</i>

^a: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

Trombosytopenia ja trombosytoosi

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksiasisätauti-potilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabiili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen: Trombosytoosi^β</i> <i>Yleinen: Trombosytopenia</i>	<i>Melko harvinainen: Trombosytopenia</i>	<i>Hyvin yleinen: Trombosytoosi^β</i> <i>Yleinen: Trombosytopenia</i>	<i>Melko harvinainen: Trombosytopenia</i>	<i>Yleinen: Trombosytoosi^β</i> <i>Trombosytopenia</i> <i>Hyvin harvinainen: Immunoallerginen trombosytopenia</i>

^β: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 E9/l

Pediatriset potilaat

Enokspariininatriumin 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 enoksapariininatriumim imeytymistä tapahtuu.

Hoito

Antikoaguloivat vaikutukset 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 / 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 enoksapariininatriumim anti-Xa-aktiivisuutta (enintään noin 60 %). (ks. protamiinisuolojen valmisteyhteenvedot).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, hepariiniiryhmä, ATC-koodi: B01AB05

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja johon on liitetty tavallisen hepariinin antitromboottisia ja antikoagulanttiaktiivisuuksia. Lääkeaine 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 antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisten 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 enoksapariininatriumim antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariininatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailu aikaan 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 enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 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 laskimotromboemboliasairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 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 enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariinatrium 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 enoksapariinatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariinatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemboolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariinatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariinatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolme kuukautta [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) enoksapariininatiumannosta 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 syvän laskimotromboosin 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 hoidettiin. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatium 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) enoksapariininatiumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariinia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariinia 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) enoksapariininatiumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatiumia 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). Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariininatiumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota

jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariinatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariinatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariinatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboembolian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kerran 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: - enoksapariini kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5) - enoksapariini 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariinia150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariinia100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniyryhmässä.

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltointfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoituneen 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 enoksapariinatrium vähensi merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 %:sta 16,2 %:iin 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 fibrinolyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia 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 annoksilla, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariinatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin).

4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariinatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariinatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariinatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariinatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariinatrium 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 % enoksapariinatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyyppin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan.

Enoksapariinatriumhoidosta 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 kallon sisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariinatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariinatriumhoidon eduksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniiryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniiryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniiryhmässä (0,1 %), kun taas kallon sisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, mikä havaittiin ensimmäisten 30 päivän aikana, säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariinatriumin 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

Enoksapariinatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti muutoksina plasman anti-Xa-aktiivisuudessa ja anti-IIa-aktiivisuudessa ajan suhteen suositelluilla annostuksilla 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 enoksapariinatriumin 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 % vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveillä vapaaehtoisilla oli toteutettu hoito, joka sisälsi toistetun ihon alle annetun annoksen 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 ihon alle annettiin toistettu annos 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 vahvuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.

Enoksapariinatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistetun 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-huippuaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista ja se oli 0,13 IU/ml toistetun kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 100 IU/kg:n (1 mg/kg) annoksen jälkeen ja 0,19 IU/ml kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Enoksapariinatrium on lääke, 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 kestävästä laskimoinfuusion jälkeen.

Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annostuksen jälkeen.

Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Eritvisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennyt kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumin 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 30–50 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 50–80 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. kohta 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 enoksapariinatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkipotilailla.

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) 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 enoksapariinatriumin ja trombolyyttisten aineiden välillä, kun niitä annettiin samanaikaisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enoksapariinatriumin antikoagulanttivaikutusten lisäksi ei havaittu näyttöä haittavaikutuksista rotilla ja koirilla annoksella 15 mg/kg/vrk (ihon alle) tehdyissä 13 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa eikä rotilla ja apinoilla annoksella 10 mg/kg/vrk (ihon alle ja laskimoon) tehdyissä 26 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa.

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

Raskaana oleville rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariiniannoksen ollessa enintään 30 mg/kg/vrk ei ilmennyt mitään näyttöä teratogeenisista vaikutuksista tai sikiötoksisuudesta. Enoksapariinatriumin 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

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

[täytetään kansallisesti]

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{puh}

{faksi}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {kansallinen viranomainen (hyperlinkki)} kotisivuilta

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 x 4 000 IU (10 x 40 mg) injektioneste, liuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 3,0 ml:n kynä sisältää enoksapariininatiumia 40 000 anti-Xa IU (joka vastaa 400 mg:aa), joka on jaettu 10 kerta-annokseen, joista kussakin 4 000 IU (40 mg) enoksapariininatiumia, + 45 mg bentsyylialkoholia 3,0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävää vettä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LOVENOX (ja muut kauppanimet) on tarkoitettu aikuisille:

- laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri, erityisesti potilaille, joille tehdään ortopedisia tai yleiskirurgisia toimenpiteitä, kuten syöpäleikkaus.
- laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan liikuntarajoitteisille sisätautipotilaille, joilla on akuutti sairaus (kuten akuutti sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vaikea infektio tai reumatauti) ja suurentunut laskimotromboembolian riski.
- syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian hoitoon, lukuun ottamatta keuhkoemboliaa, jonka hoitaminen todennäköisesti edellyttää liuotushoitoa tai leikkausta.
- akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä:
 - epästabiliin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin (NSTEMI) hoitoon yhdessä suun kautta annettavan asetyylisalisyylihapon kanssa.
 - akuutin ST-nousuinfarktin hoitoon (STEMI) mukaan lukien ne potilaat, joita hoidetaan lääkkeellisesti tai joille tehdään myöhemmin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri

Potilaskohtainen tromboemboliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifiointimallia.

- Suositeltu enoksapariinatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariinatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvallisiksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen. Enoksapariinatriumhoitoa 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 enoksapariinatriumannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboemboliariski on suuri. Hoito aloitetaan mielellään 12 tuntia ennen leikkausta. Jos enoksapariinatriumhoidon 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 tromboemboolian riski on suuri, potilaille suositellaan pidennettyä tromboosiprofylaksiaa enintään 4 viikon ajan.

Laskimotromboemboolian profylaksia sisätautipotilaille

Enoksapariinatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa. Enoksapariinatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävä hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

Syvän laskimotromboosin ja keuhkoemboolian hoito

Enoksapariinatrium 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 yksilölliseen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboemboolia- ja verenvuotoriskin arvio. Hoitoa annoksella 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa voidaan käyttää komplisoitumattomissa tapauksissa potilaille, joiden laskimotromboemboolian 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 symptomaattinen keuhkoemboolia, syöpä, uusiutuva laskimotromboemboolia tai proksimaalinen (lonkkalaskimon) tromboosi.

Enoksapariinatriumhoito määrätään keskimäärin 10 päiväksi. Oraalinen antikoagulanttihoito aloitetaan tarpeen mukaan (ks. kohta Enoksapariinin korvaaminen oraalilla antikoagulantilla ja päinvastoin kohdan 4.2 lopussa).

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 enoksapariinatriumin 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. Asetyyliisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta latausannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyyliisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.
- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariinatriumannostus on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimobolusena 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 verihiiutaleiden 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 tulee ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibriinispesifisten tai ei-fibriinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariinatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.

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

Pediatriset potilaat

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää bentsyylialkoholia, eikä sitä saa käyttää vastasyntyneiden tai keskosten hoitoon (ks. kohta 4.3).

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)). 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

Enoksapariinia ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien muodostumisen ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierrössä 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 hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia	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)	Ei aluksi laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

- Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta
Vaikka annoksen muuttamista ei suositella potilaille, 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

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta ei saa antaa lihakseen.

Enoksapariininatrumia annetaan injektiona ihon alle laskimoperäisen tromboembolisen sairauden profylaksiaan ehkäisyyn leikkauksen jälkeen sekä syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian, epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoitoon.

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksella, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Pistotekniikka ihon alle:

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

Pistoskohtaa vatsanpeitteissä on vaihdeltava antero- tai posterolateraalaisesti 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.

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

Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päivävastoin

- *Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonisteihin ja päivävastoin*

Kliinistä seurantaa ja laboratoriotutkimuksia [INR-arvolla (International Normalized Ratio) ilmaistu protrombiiniaika] on tehostettava K-vitamiinin antagonistin vaikutuksen arvioimiseksi.

Koska K-vitamiinin antagonisti saavuttaa huipputehonsa tietyn ajan kuluttua, enoksapariinihoitoa on jatkettava annosta muuttamatta niin kauan kuin on tarpeen, että INR-arvo pysyy käyttöaiheen mukaisella halutulla terapeuttisella alueella kahdessa peräkkäisessä testissä. Siirryttäessä K-vitamiinin antagonistista enoksapariiniin K-vitamiinin antagonistin antaminen lopetetaan ja ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan vasta, kun INR on laskenut viitealueen alapuolelle.

- *Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin*

Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisien antikoagulanttien anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariiniannos normaalisti annetaan ja jatketaan hoitoa suoran oraalisien antikoagulanttien tuotetietojen mukaisesti. Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriumannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisien antikoagulanttien annos normaalisti otetaan.

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 enoksapariininatriummannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko.

Jatkuvassa tekniikassa 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) esilääkitystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

- *Hoitoon käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriummannoksen pistämisen ja neulan tai katetrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3). Jatkuvassa tekniikassa 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 on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa spinaali-/epiduraalipunktion tai katetrin poistamisen jälkeen, 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-aiheinen, 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 aivoverenvuodosta johtuva halvaus, 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)
- koska moniannosinjektiopullossa oleva enoksapariininatriumvalmiste sisältää bentsyylialkoholia (ks. kohta 6.1), sitä ei saa antaa vastasyntyneille tai keskosille (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- *Yleistä*

Enoksapariininatrium ei ole vaihdettavissa (yksikön vastaavuus yksikköä kohti) muihin pienimolekyyliisiin hepariineihin. Nämä lääkevalmisteet poikkeavat toisistaan valmistustavan, molekyylipainojen, spesifisen anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuuden, yksikköjen, annostuksen 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 trombositopenia (HIT)*

Enoksapariininatriumin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on ollut immuunivälitteinen hepariinin aiheuttama trombositopenia 100 edeltävän 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 trombositopenia (HIT) ilman vasta-aineita verenkierrossa. Tällaisessa tapauksessa enoksapariininatriumin käyttämistä koskevan päätöksen täytyy perustua huolelliseen hyöty-riskiarviointiin ja eikä tällaista päätöstä saa tehdä ennen kuin muita hoitovaihtoehtoja (kuten danaparoidinatriumia tai lepirudiinia) on harkittu.

- *Verihiutalemäärän seuranta*

Myös pienimolekyyliisiin hepariineihin liittyy hepariinin indusoiman vasta-ainevälitteisen trombositopenian riski. Jos trombositopenia kehittyy, se ilmenee tavallisesti 5–21 päivän kuluttua enoksapariininatriumhoidon aloittamisesta.

Hepariinin aiheuttaman trombositopenian 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 trombositopeniaan (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 terveyskeskuslääkäriin.

Enoksapariininatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja potilas siirtää muuhun, ei-hepariinipohjaiseen antikoagulanttihoitoon, jos verihiutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30–50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

Kuten muillakin antikoagulantteilla, vuotoa saattaa ilmetä kaikissa kohde-elimissä. Jos vuotoa ilmenee, sen alkuperä on selvitetävä ja on aloitettava asianmukainen hoito.

Enoksapariininatrumia, kuten muitakin antikoagulantteja, pitää käyttää varoen sairaustiloissa, joissa vuotomahdollisuus on lisääntynyt. Tällaisia tiloja ovat:

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

- *Laboratoriokokeet*

Laskimotromboemboolian ehkäisemiseksi käytettävänä annoksina enoksapariininatrum ei vaikuta vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta trombosyyttiaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombosyytteihin.

Suurempia annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariininatrumin 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 enoksapariininatrumista (ks. myös kohta 4.3).

Joissakin tapauksissa enoksapariininatrumin samanaikaiseen käyttöön epiduraalisen tai spinaalisen anestesian tai lannepiston kanssa liittyi neuraksiaalinen hematooma, joka johti pitkäaikaiseen tai pysyvään halvaukseen. Nämä tapahtumat ovat harvinaisia, kun enoksapariininatrumin annostus on korkeintaan 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa. Näiden tapahtumien riski suurenee, kun käytetään leikkauksen jälkeen paikalleen jätettävää epiduraalista katetria, yhteiskäytössä hemostaasiin vaikuttavien lisälääkkeiden, kuten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa, traumaattisen tai toistuvan punktion yhteydessä tai potilailla, joille on tehty selkäleikkaus tai joilla on todettu selkärangan epämuodostuma.

Enoksapariininatrumin farmakokineettinen profiili on otettava huomioon, kun suunnitellaan enoksapariininatrumin 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 enoksapariininatrumin antikoagulaatiovaikutus on pieni. Riittävän pienen antikoagulaatiovaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaa tarkkaa potilaskohtaista aikaa ei kuitenkaan tunneta. Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min, on tarpeen harkita enemmän, sillä enoksapariininatrumin 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 hepariinin 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 enoksapariinatriuminjektioiden annostelussa pitää noudattaa tarkasti suositeltuja annosvälejä. On tärkeää saavuttaa hemostaasi pistoskohdassa perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen. Vaippakatetri voidaan poistaa välittömästi, jos sulkemiseen on käytetty apuvälinettä. Vaippakatetri pitää poistaa 6 tunnin kuluttua viimeisen laskimoon tai ihon alle annetun enoksapariinatriuminjektion jälkeen, kun käytetään manuaalista puristusta. Jos hoitoa enoksapariinatriumilla jatketaan, seuraava aikataulun mukainen annos annetaan vasta 6–8 tunnin kuluttua vaippakatetrin 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*

Enoksapariinatriumin käyttöä tromboosiprofylaksiaan ei ole riittävästi tutkittu potilailla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä. Yksittäisiä sydämen tekoläpän trombooseja on raportoitu potilailla, joilla oli mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saivat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. 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*

Enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumia (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 läpän trombooseja raskaana olevilla naisilla, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä ja jotka saavat tromboosiprofylaksiaan enoksapariinatriumia. 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 yli 80-vuotiailla) 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*

Enoksapariinatriumaltistus 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).

Enoksapariinatriumia ei suositella potilaille, jolla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min), koska tietoja tästä potilasryhmästä ei ole lukuun ottamatta tromboosien ehkäisyä elimistön ulkopuolisessa verenkierron hemodialyysin aikana. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariinatriumaltistus 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*

Enoksapariinatriumia 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) enoksapariinatriumaltistus 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/m²) 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.

- *Jäljitettävyyys*

Pienimolekyyliset hepariinit ovat biologisia lääkevalmisteita. Pienimolekyylisten hepariinien jäljitettävyyden parantamiseksi suositellaan, että terveydenhuollon ammattilaiset kirjaavat potilaskertomukseen potilaalle annetun valmistein kaupanimen ja eränumeron.

- *Bentsyylialkoholi*

Bentsyylialkoholia säilöntäaineena sisältävien lääkevalmisteiden antamiseen vastasyntyneille on liittynyt fataali gasping-oireyhtymä (ks. kohta 4.3). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myös toksisia ja anafylaktisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- *Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohta 4.4)*

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

- systeemiset salisylaatit, asetyyli-asetyylihappo 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 enoksapariinatriumin kanssa:

- *Muut hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet*
 - Trombosyyttiaggregaation estäjät, kuten aggregaatiota estävällä annoksella käytetty asetyylisalisyylihappo (sydäntä suojaamaan), klopidooreli, 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 enoksapariinatriumin 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 ihmisen 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 enoksapariinatriumin kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on erittäin vähäistä. Enoksapariinatriumia 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 epiduraalianestesia on suunniteltu, suositellaan enoksapariinatriumhoidon keskeyttämistä sitä ennen (ks. kohta 4.4).

Koska bentsyylialkoholi saattaa läpäistä istukan, on suositeltavaa käyttää lääkemuotoa, joka ei sisällä bentsyylialkoholia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariinin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Enoksapariinatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enoksapariinatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Enoksapariinatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariinatriumannos 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 enoksapariinatriumia 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 epästabiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltointfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, enoksapariinatriumin 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, trombositopenia ja trombositosis (ks. kohta 4.4 ja Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Taulukkomuotoinen yhteenveto 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 ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

- Yleinen: verenvuoto, verenvuodon aiheuttama anemia*, trombositopenia, trombositosis
- Harvinainen: eosinofilia*
- Harvinainen: immunologis-allerginen trombositopenia, 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, shokki mukaan lukien*

Hermosto

- Yleinen: päänsärky*

Verisuonisto

- Harvinainen: spinaalinen hematooma* (tai neuraksinaalinen 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 kudος

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

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).

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 muillakin antikoagulanteilla, verenvuotoa voi ilmetä, kun potilaalla on siihen liittyviä riskitekijöitä, joita ovat esimerkiksi elinten vuotoherkät vauriot, invasiiviset toimenpiteet tai hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksiasisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> verenvuoto^a <i>Harvinainen:</i> retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto^a	<i>Hyvin yleinen:</i> verenvuoto^a <i>Melko harvinainen:</i> kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto^a <i>Harvinainen:</i> retroperitoneaalinen verenvuoto	<i>Yleinen:</i> Verenvuoto^a <i>Melko harvinainen:</i> kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto

^a: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

Trombosytopenia ja trombosytoosi

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltointfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi^β <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Hyvin yleinen:</i> Trombosytoosi^β <i>Yleinen:</i> Trombosytopenia	<i>Melko harvinainen:</i> Trombosytopenia	<i>Yleinen:</i> Trombosytoosi^β Trombosytopenia <i>Hyvin harvinainen:</i> Immunoallerginen trombosytopenia

^β: verihiutaleiden määrän lisääntyminen > 400 E9/l

Pediatriset potilaat

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

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot:

Bentsyylialkoholia säilöntäaineena sisältävien lääkevalmisteiden antamiseen vastasyntyneille on liittynyt fataali gasping-oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myös toksisia ja anafylaktisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Antikoaguloivat vaikutukset voidaan suurelta osin neutraloida antamalla laskimoon hitaasti protamiinia. Protamiiniannos riippuu injektiona annetusta enoksapariininatriummannoksesta: 1 mg protamiinia neutraloi 100 IU:n (1 mg:n) enoksapariininatriummannoksen aiheuttaman antikoagulanttivaikutuksen, jos enoksapariininatrium on annettu viimeisten 8 tunnin aikana. Protamiinia voidaan antaa infuusiona 0,5 mg / 1 mg enoksapariininatriumia, jos enoksapariininatrium on annettu yli 8 tuntia ennen protamiinin antoa tai jos toisen protamiiniannoksen antaminen katsotaan tarpeelliseksi. Jos enoksapariininatriuminjektioista 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, hepariini-ryhmä, ATC-koodi: B01AB05

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enoksapariini on pienimolekyylinen hepariini, jonka keskimääräinen molekyylipaino on noin 4 500 daltonia ja johon on liitetty tavallisen hepariinin antitromboottisia ja antikoagulanttiaktiivisuuksia. Lääkeaine 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 antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliinisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisten 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 vertailu aikaan 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 enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 90) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 89). Syvän laskimotromboosin ilmaantuvuus pidennetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä lumelääkettä saaneiden ryhmään verrattuna, yhtään keuhkoemboliatapausta ei ilmoitettu. Suuria verenvuotoja ei ilmennyt. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariinatrium 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 laskimotromboemboliasairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 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 enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä (enoksapariinatrium 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 enoksapariinatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariinatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemboolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariinatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboembolioiden määrä oli 12,0 % (n = 20) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % (n = 8) enoksapariinatriumryhmässä; p = 0,02. Tämä ero säilyi kolme kuukautta [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) enoksapariininatiumannosta 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 syvän laskimotromboosin 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 hoidettiin. Hoito kesti 6–14 päivää (keston mediaani 7 päivää) Kerran vuorokaudessa 4 000 IU:n (40 mg) annoksella ihon alle annettu enoksapariininatium vähensi merkittävästi laskimotromboembolioiden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Enoksapariininatium 2000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)	Enoksapariininatium 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 tromboemboolisia			
*p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariininatiumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariinia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariinia 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) enoksapariininatiumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariininatiumia 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). Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (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. Molempien enoksapariininatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboembolian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. 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) kerran 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: - enoksapariini kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5) - enoksapariini 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).			

Merkittäviä verenvuotoja ilmeni 1,7 %:lla enoksapariinia150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä, 1,3 %:lla enoksapariinia100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä ja 2,1 %:lla hepariiniyryhmässä.

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito

Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Q-aaltointfarktin 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 aktivoituneen 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 16,2 %:iin 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 fibrinolyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia 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 annoksilla, jotka säädettiin aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan. Enoksapariinatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin).

4 716 potilaalle, jotka saivat antitromboottista tukihoitoa sokkoutetulla tutkimuslääkkeellä, tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Siksi enoksapariinatriumia saaneille potilaille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide enoksapariinatriumhoidon aikana (lääkitystä ei vaihdettu) käyttäen aiemmissa tutkimuksissa käytettyä annostelua. Toisin sanoen potilaalle ei annettu enoksapariinatriumin lisäannoksia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta oli kulunut alle 8 tuntia ennen pallolaajennusta. Potilaalle annettiin laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg) enoksapariinatriumia, jos viimeisestä ihon alle annostelusta ennen pallolaajennusta oli kulunut yli 8 tuntia.

Enoksapariinatrium 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 % enoksapariinatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumhoidon hyödyt olivat ilmeiset useiden tehon mittareiden mukaan: hyödyt tulivat esille 48 tunnin kuluttua, jolloin uusiutuneen sydäninfarktin suhteellisen riskin vähenemä oli 35 % verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin ($p < 0,001$).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan oli yhdenmukainen kaikissa keskeisissä alaryhmissä, jotka oli jaoteltu iän, sukupuolen, infarktin sijainnin, diabetestaustan, aiempien sydäninfarktien, käytetyn fibrinolyytin tyyppin ja tutkimuslääkkeen antamiseen kuluneen ajan mukaan.

Enoksapariinatriumhoidosta 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 kallon sisäisen verenvuodon yhdistelmäpäätemuuttujaa (kliinisen nettohyödyn mittari) esiintyi 30 päivän kohdalla merkittävästi vähemmän ($p < 0,0001$) enoksapariinatriumryhmässä (10,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (12,2 %), mikä tarkoitti 17 % suhteellisen riskin vähenemää enoksapariinatriumhoidon eduksi.

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ($p < 0,0001$) enoksapariiniiryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniiryhmässä maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniiryhmässä (0,1 %), kun taas kallon sisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla).

Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, mikä havaittiin ensimmäisten 30 päivän aikana, säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

Maksan vajaatoiminta

Kirjallisuuden mukaan enoksapariinatriumin 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

Enoksapariinatriumin farmakokineettisiä parametreja on tutkittu ensisijaisesti muutoksina plasman anti-Xa-aktiivisuudessa ja anti-IIa-aktiivisuudessa ajan suhteen suositelluilla annostuksilla 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 enoksapariinatriumin absoluuttinen hyötyosuus on anti-Xa-aktiivisuuden perusteella lähes 100 %.

Erilaisia annoksia, lääkemuitoja 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 % vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Kun terveillä vapaaehtoisilla oli toteutettu hoito, joka sisälsi toistetun ihon alle annetun annoksen 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 ihon alle annettiin toistettu annos 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 vahvuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet farmakokineettisiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.

Enoksapariinatriumin farmakokinetiikka näytti olevan lineaarinen suositelluilla annosalueilla. Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu oli vähäistä. Toistetun 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-huippuaktiivisuus havaittiin noin 3–4 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista ja se oli 0,13 IU/ml toistetun kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 100 IU/kg:n (1 mg/kg) annoksen jälkeen ja 0,19 IU/ml kerran vuorokaudessa annetun 150 IU/kg:n (1,5 mg/kg) annoksen jälkeen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Enoksapariinatrium on lääke, 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 kestävästä laskimoinfuusion jälkeen.

Eliminaatio on yksivaiheinen ja puoliintumisaika on noin 5 tuntia ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annostuksen jälkeen.

Aktiivisten fragmenttien osuus munuaispuhdistumassa on noin 10 % annetusta annoksesta, ja aktiivisten ja ei-aktiivisten fragmenttien kokonaismunuaispuhdistuma on 40 % annoksesta.

Eritvisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Pitkälle edennytta kirroosia sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että enoksapariinatriumin 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 enoksapariinatriumin 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 30–50 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 50–80 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 enoksapariinatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkipotilailla.

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) 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

Enoksapariininatriumin antikoagulanttivaikutusten lisäksi ei havaittu näyttöä haittavaikutuksista rotilla ja koirilla annoksella 15 mg/kg/vrk (ihon alle) tehdyissä 13 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa eikä rotilla ja apinoilla annoksella 10 mg/kg/vrk (ihon alle ja laskimoon) tehdyissä 26 viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa.

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

Raskaana oleville rotille ja kaneille tehdyissä tutkimuksissa ihon alle annettavan enoksapariiniannoksen 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

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ihonalainen injektio

Enoksapariininatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KÄYTTÖOHJEET: [täytetään kansallisesti]

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

{PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {kansallinen viranomainen (hyperlinkki)} kotisivuilta

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos

enoksapariini

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku (0,2 ml) sisältää 2 000IU (20 mg) enoksapariininatiumia
Yksi esitäytetty ruisku (0,4 ml) sisältää 4 000IU (40 mg) enoksapariininatiumia
Yksi esitäytetty ruisku (0,6 ml) sisältää 6 000IU (60 mg) enoksapariininatiumia
Yksi esitäytetty ruisku (0,8 ml) sisältää 8 000IU (80 mg) enoksapariininatiumia
Yksi esitäytetty ruisku (0,8 ml) sisältää 12 000IU (120 mg) enoksapariininatiumia
Yksi esitäytetty ruisku (1 ml) sisältää 10 000IU (100 mg) enoksapariininatiumia
Yksi esitäytetty ruisku (1 ml) sisältää 15 000IU (150 mg) enoksapariininatiumia

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Elimistön ulkopuolinen käyttö (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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. ANTOTAPA

s.c./i.v.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**AMPULLIN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ampulli (1 ml) sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatiumia

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle, laskimoon.

Elimistön ulkopuolinen käyttö (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****9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. ANTOTAPA

s.c./i.v.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIANNOSINJEKTIOPULLON KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 100 000 IU (1000 mg)/10 ml injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio­pullo (3 ml) sisältää 30 000 IU (300 mg) enoksapariin­inatriumia
Yksi injektio­pullo (5 ml) sisältää 50 000 IU (500 mg) enoksapariin­inatriumia
Yksi injektio­pullo (10,0 ml) sisältää 100 000 IU (1 000 mg) enoksapariin­inatriumia

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle, laskimoon.
Elimistön ulkopuolinen käyttö (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**

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

MONIANNOSINJEKTIOPULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 30 000 IU (300 mg)/3,0 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 50 000 IU (500 mg)/5,0 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injektioneste, liuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. ANTOTAPA

s.c./i.v.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**10 000 IU/10 ML (100 MG/10 ML) INJEKTIOPULLON ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/10 ml injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo (10,0 ml) sisältää 10 000 IU (100 mg) enoksapariininatriumia

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Elimistön ulkopuolinen käyttö (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****9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[täytetään kansallisesti]

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

10 000 IU/10 MG (100 MG/10 ML) INJEKTIOPIULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/10 ml injektioneste, liuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariini

2. ANTOTAPA

Elimistön ulkopuolinen käyttö.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KYNÄN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LOVENOX 10 x 4 000 IU (10 x 40 mg) kynä

enoksapariini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kynä sisältää 3,0 ml vastaten 10 yksittäisannosta enoksapariininatriumia, kussakin 4 000 IU (40 mg)

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

LOVENOX 10 x 4 000 IU (10 x 40 mg) kynä

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVANT
MERKINNÄT**

KYNÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LOVENOX 10 x 4 000 IU (10 x 40 mg) kynä
enoksapariini

2. ANTOTAPA

s.c.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3,0 ml

6. MUUTA

1. annos otettu.....
klo.....

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

R

↑

L

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 30 000 IU (300 mg)/3 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 50 000 IU (500 mg)/5 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 100 000 IU (1 000 mg)/10 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos
LOVENOX (ja muut kauppanimet) 15 000 IU (150 mg)/1 ml injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariinatrium

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 tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta
3. Miten LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) on ja mihin sitä käytetään

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää enoksapariinatrium-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu pienimolekyyllisiksi hepariineiksi (low molecular weight heparin, LMWH) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) vaikuttaa kahdella tavalla.

- 1) Se estää olemassa olevia verihyytymiä tulemasta suuremmiksi. Tämä auttaa elimistöäsi niiden pilkkomisessa ja estää niitä aiheuttamasta haittaa sinulle.
- 2) Se estää veritulppien muodostumista verisuonistossa.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta voidaan käyttää:

- Hoitamaan jo syntyneitä veritulppia
- Estämään veritulppien muodostumista laskimoissa seuraavissa tilanteissa:
 - o Ennen ja jälkeen leikkauksen
 - o Jos sinulla on äkillinen sairaus, jonka vuoksi et voi liikkua tavalliseen tapaan

- o Jos sinulla on epästabili sepelvaltimotauti (tila, jossa sydän ei saa riittävästi verta)
 - o Sydänkohtauksen jälkeen
- Estämään verihyytyminen muodostumista dialyysilaitteen letkuissa (käytetään henkilöillä, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta)

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta

Älä käytä LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta

- jos olet allerginen enoksapariinatriumille 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 nadropariinille, tintsapariinille tai daltepariinille
- jos olet saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihutaleiden voimakasta vähenemistä - tätä reaktiota kutsutaan hepariinin aiheuttamaksi trombositopeniaksi - edeltäneen 100 vuorokauden aikana tai jos veressäsi on enoksapariinin vasta-aineita
- jos sinulla on voimakasta verenvuotoa tai sairaus, jossa on merkittävä verenvuodon vaara (kuten mahahaava, jonkin aikaa sitten tehty aivo- tai silmäleikkaus) tai äskettäin sairastettu aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus
- jos käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta laskimotukosten hoitoon ja sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa seuraavan 24 tunnin aikana.

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot:

- jos potilas on keskonen tai enintään kuukauden ikäinen vastasyntynyt vauva, koska tuolloin on olemassa vaikean toksisuuden ja siitä johtuvan epänormaalin hengityksen vaara (ns. "gaspig-oireyhtymä").

Varoitukset ja varotoimet

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta jos:

- olet joskus saanut hepariinista reaktion, joka aiheutti verihutaleiden voimakasta vähenemistä
- sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa (ks. kohta "Leikkaukset ja anestesia"): Lovenox-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 lääkkeet").

Sinulle saatetaan tehdä verikokeita verihiutaleiden määrän ja veren kaliumpitoisuuden tarkistamiseksi ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen käytön aikana.

Muut lääkevalmisteet ja LOVENOX (ja muut kauppanimet)

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Varfariini – verenohennuslääke
- Aspiriini (eli asetyylisalisyylihappo tai ASA), klopidoogreeli tai muu veritulppien muodostumisen ehkäisyyn käytettävä lääke (ks. myös kappale 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 kaliuminpitoisuutta, 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta. Katso kohta "Älä käytä LOVENOX (ja muut kauppanimet) -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, 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 kansasi.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai suunnittelet imettämistä.

Bentsyylialkoholia sisältävät moniannosinjektiopullot:

Tärkeää tietoa LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen sisältämisestä aineista

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää bentsyylialkoholia [bentsyylialkoholin pitoisuus täytetään kansallisesti]. Se on säilöntäaine. Se voi aiheuttaa toksisia ja allergisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille. Bentsyylialkoholia ei saa käyttää keskosille tai alle kuukauden ikäisille lapsille siihen liittyvän vaikean toksisuuden riskin ja siitä johtuvien hengitysvaikeuksien vaaran vuoksi. Raskaana oleville naisille suositellaan bentsyylialkoholia sisältämättömiä LOVENOX-valmisteita.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

On suositeltavaa, että sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen kirjaa ylös käyttämäsi valmisteen kauppanimen ja eränumeron.

3. Miten LOVENOX (ja muut kauppanimet) -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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Tämä johtuu siitä, että lääke annetaan pistoksena.
- Saattaa olla, että sinun on jatkettava LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttöä myös kotona ja otettava pistos itse (katso jäljempänä olevat ohjeet siitä, miten tämä tapahtuu).
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) annetaan yleensä pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) voidaan antaa myös injektiona laskimoon tietyn tyyppisen sydänkohtauksen tai joidenkin leikkausten jälkeen.
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) voidaan antaa kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta ei saa pistää lihakseen

Miten paljon lääkettä annetaan

- Lääkäri päättää sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen määrän. Määrä riippuu lääkkeen käyttöaiheesta.
- Jos sinulla on munuaisvaivoja, sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

2. Veritulppien muodostumisen estäminen laskimoissa 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) LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta vuorokaudessa.
- Jos olet menossa leikkaukseen, saat ensimmäisen pistoksen yleensä joko 2 tai 12 tuntia ennen leikkausta.
- Jos joudut olemaan pitkään vuodepotilaana sairauden vuoksi, LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen annos on tavallisesti 4 000 IU (40 mg) vuorokaudessa.
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

❖ *Sydänkohtauksen jälkeen*

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta voidaan käyttää kahden erityyppisen sydänkohtauksen yhteydessä. Nämä ovat akuutti ST-nousuinfarkti (STEMI) ja ST-nousuton infarkti (NSTEMI). Sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -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 aspiriinia (asetyyilisalisyylihappoa).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet alle 75-vuotias:

- Aloitusannos on 3 000 IU (30 mg) LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta pistoksena laskimoon.
- Saat samanaikaisesti myös LOVENOX (ja muut kauppanimet) -pistoksen ihon alle. Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi aspiriinia (asetyyilisalisyylihappoa).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet 75-vuotias tai iäkkäämpi:

- Tavallinen annos on 75 IU (0,75 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Kahden ensimmäisen LOVENOX (ja muut kauppanimet) pistoksen enimmäisannos on 7 500 IU (75 mg).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (pallolaajennus):

Lääkäri voi päättää ylimääräisen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -annoksen antamisesta ennen pallolaajennusta sen mukaan, milloin sait viimeisen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -annoksen. Ylimääräinen pistos annetaan laskimoon.

3. Verihyytymien syntymisen esto dialyysikoneen letkustossa

- Tavallinen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti.
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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.

Esitötetyn ruiskun käyttöohje: Ruiskun käyttöohje [täytetään paikallisesti]

Antikoagulanttihoidon vaihtaminen

- *LOVENOX (ja muut kauppanimet) -hoidon vaihtaminen K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. varfariiniin)*
Lääkäri kirjoittaa sinulle lähetteen INR-testiksi kutsuttuun verikokeeseen ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttö lopetetaan.
- *K-vitamiinin antagonisteiksi kutsutuista verenohennuslääkkeistä (esim. varfariiniin) vaihtaminen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -hoitoon*
Lopeta K-vitamiinin antagonistin käyttö. Lääkäri kirjoittaa sinulle lähetteen INR-testiksi kutsuttuun verikokeeseen ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttö aloitetaan.
- *LOVENOX (ja muut kauppanimet) hoidon vaihtaminen suoriksi oraalisiksi antikoagulanteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin*
Lopeta LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttö. Aloita suoran oraalisen antikoagulantin ottaminen 0–2 tuntia ennen kuin normaalisti olisit saanut seuraavan pistoksen, ja jatka sitten ohjeen mukaan.
- *Suoran oraalisen antikoagulantin vaihtaminen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteseen*
Lopeta suoran oraalisen antikoagulantin käyttö. Älä aloita LOVENOX (ja muut kauppanimet) -hoitoa ennen kuin suoran oraalisen antikoagulantin viimeisestä annoksesta on kulunut 12 tuntia.

Käyttö lapsille ja nuorille

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Jos käytät enemmän LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet ottaneesi liian suuren tai liian pienen annoksen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan, vaikka sinulle ei ilmaantuisi mitään merkkejä ongelmista. Jos lapsi vahingossa pistää tai nielee LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta, vie hänet välittömästi sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohdat käyttää LOVENOX (ja muut kauppanimet) -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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käytön

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

On tärkeää jatkaa LOVENOX (ja muut kauppanimet) -pistosten ottamista kunnes lääkäri päättää lopettaa hoidon. Jos lopetat valmisteen käytön ennalikaisesti, saatat saada veritulpan, mikä voi olla hyvin vaarallista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten muutkin vastaavat verisuonitukosten estoon käytetyt lääkkeet, myös LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet)-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (kuten hengitysvaikeuksia, huulten, suun, nielun tai silmien turvotusta).

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 veriysköksiä – nämä ovat keuhkoembolian oireita
- Jos sinulla ilmenee kivuliasta ihottumaa, johon liittyy ihonalaisia tummanpunaisia pilkkuja, jotka eivät katoa, kun niitä painaa.

Lääkäri voi määrätä sinulle verikokeen verihiutaleiden määrän tarkistamiseksi.

Yleinen 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -pistoksia.
- Ihottumat (nokkosrokko, urtikaria)
- Kutiaava 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 riittyä rakkulamuodostusta.
- Ihoärsytys (paikallinen).
- Havaitset ihon tai silmien keltaisuutta tai virtsa muuttuu väriltään tummemmaksi. Tämä voi liittyä maksavaivoihin.

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 eosinofiilien 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen säilyttäminen

[täytetään kansallisesti]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä {muutoksen kuvaus}.

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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää

- Vaikuttava aine on enoksapariinatrium

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV} {kuukausi VVVV}.

[täytetään kansallisesti]

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkkeestä on saatavilla {kansallinen viranomainen (hyperlinkki)} kotisivuilta

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/10 ml injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariininatium

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 tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta
3. Miten LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) on ja mihin sitä käytetään

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää enoksapariininatium-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu pienimolekyylisiksi hepariineiksi (low molecular weight heparin, LMWH) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) vaikuttaa kahdella tavalla.

- 1) Se estää olemassa olevia verihyytymiä tulemasta suuremmiksi. Tämä auttaa elimistöäsi niiden pilkkomisessa ja estää niitä aiheuttamasta haittaa sinulle.
- 2) Se estää veritulppien muodostumista verisuonistossa.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 000 IU (100 mg)/10 ml -valmistetta käytetään estämään tukosten muodostumista dialyysilaitteen letkuissa (käytetään henkilöillä, joilla on vaikeita munuaisvaivoja).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta

Älä käytä LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta

- jos olet allerginen enoksapariininatiumille 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 nadropariinille, tintsapariinille tai daltepariinille

- 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta laskimotukosten hoitoon ja sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa seuraavan 24 tunnin aikana.

Varoitukset ja varotoimet

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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”): Lovenox-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 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 lääkkeet”).

Sinulle saatetaan tehdä verikokeita verihiutaleiden määrän ja veren kaliumpitoisuuden tarkistamiseksi ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen käytön aikana.

Muut lääkevalmisteet ja LOVENOX (ja muut kauppanimet)

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Varfariini – verenohennuslääke
- Aspiiriini (eli asetyylisalisyylihappo tai ASA), klopido greeli tai muu veritulppien muodostumisen ehkäisyyn käytettävä lääke
- 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 kaliuminpitoisuutta, 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta. Katso kohta "Älä käytä LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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, 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

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

On suositeltavaa, että sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen kirjaa ylös käyttämäsi valmisteiden kauppanimen ja eränumeron.

3. Miten LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteiden antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Tämä johtuu siitä, että lääke annetaan pistoksena.
- LOVENOX (ja muut kauppanimet) annetaan kehosta pois vievään letkuun (valtimolinjaan) dialyysihoitoa aloitettaessa.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta ei saa pistää lihakseen

Miten paljon lääkettä annetaan

Lääkäri päättää sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteiden määrän.

Tavanomainen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti.

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.

Käyttö lapsille ja nuorille

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteiden tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Jos käytät enemmän LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet ottaneesi liian suuren tai liian pienen annoksen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan, vaikka sinulle ei ilmaantuisi mitään merkkejä ongelmista. Jos lapsi

vahingossa pistää tai nielee LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta, vie hänet välittömästi sairaalan päivystyspoliklinikalle.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten muutkin vastaavat verisuonitukosten estoon käytetyt lääkkeet, myös LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet)-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (kuten hengitysvaikeuksia, huulten, suun, nielun tai silmien turvotusta).

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 veriysköksiä – nämä ovat keuhkoembolian oireita
- Jos sinulla ilmenee kivuliasta ihottumaa, johon liittyy ihonalaisia tummanpunaisia pilkkuja, jotka eivät katoa, kun niitä painaa.

Lääkäri voi määrätä sinulle verikokeen verihiutaleiden määrän tarkistamiseksi.

Yleinen 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) pistoksia.
- Ihottumat (nokkosrokko, urtikaria)
- Kutiaava 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 riittyä rakkulamuodostusta.
- Ihoärsytys (paikallinen).
- Havaitset ihon tai silmien keltaisuutta tai virtsa muuttuu väriltään tummemmaksi. Tämä voi liittyä maksavaivoihin.

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 eosinofiilien 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen säilyttäminen

[täytetään kansallisesti]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä {muutoksen kuvaus}.

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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää

- Vaikuttava aine on enoksapariinatrium

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV} {kuukausi VVVV}.

[täytetään kansallisesti]

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkkeestä on saatavilla {kansallinen viranomainen (hyperlinkki)} kotisivuilta

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

LOVENOX (ja muut kauppanimet) 10 x 4 000 IU (10 x 40 mg) annokset, injektioneste, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

enoksapariininaatrium

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 tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta
3. Miten LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) on ja mihin sitä käytetään

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää enoksapariininaatrium-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu pienimolekyyllisiksi hepariineiksi (low molecular weight heparin, LMWH) kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) vaikuttaa kahdella tavalla.

- 1) Se estää olemassa olevia verihyytymiä tulemasta suuremmiksi. Tämä auttaa elimistöäsi niiden pilkkomisessa ja estää niitä aiheuttamasta haittaa sinulle.
- 2) Se estää veritulppien muodostumista verisuonistossa.

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta voidaan käyttää:

- Hoitamaan jo syntyneitä veritulppia
- Estämään veritulppien muodostumista laskimoissa seuraavissa tilanteissa:
 - o Ennen ja jälkeen leikkauksen
 - o Jos sinulla on äkillinen sairaus, jonka vuoksi et voi liikkua tavalliseen tapaan
 - o Jos sinulla on epästabiili sepelvaltimotauti (tila, jossa sydän ei saa riittävästi verta)
 - o Sydänkohtauksen jälkeen

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta

Älä käytä LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta

- jos olet allerginen enoksapariinatriumille 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 nadropariinille, tinsapariinille tai daltepariinille
- 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta laskimotukosten hoitoon ja sinulle on suunniteltu spinaali- tai epiduraalianestesiaa tai lannepistoa seuraavan 24 tunnin aikana.
- jos potilas on keskonen tai enintään kuukauden ikäinen vastasyntynyt vauva, koska tuolloin on olemassa vaikean toksisuuden ja siitä johtuvan epänormaalin hengityksen vaara (ns. "gassing-oireyhtymä").

Varoitukset ja varotoimet

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta ei pidä vaihtaa toiseen pienimolekyylisten hepariinin ryhmään kuuluvaan lääkkeeseen, koska ne eivät täysin vastaa toisiaan ja niiden vaikutus ja käyttöohjeet poikkeavat toisistaan.

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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”): Lovenox-lääkityksen ja tämän toimenpiteen välillä on pidettävä tauko.
- sinulle on asennettu sydämen tekoläppä
- sinulla on ollut mahahaava
- sinulla on endokardiitti (sydämen sisäkalvon tulehdus)
- 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 lääkkeet).

Sinulle saatetaan tehdä verikokeita verihiutaleiden määrän ja veren kaliumpitoisuuden tarkistamiseksi ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista ja säännöllisesti sen käytön aikana.

Muut lääkevalmisteet ja LOVENOX (ja muut kauppanimet)

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Varfariini – verenohennuslääke
- Aspiriini (eli asetyylisalisyylihappo tai ASA), klopido greeli tai muu veritulppeien muodostumisen ehkäisyyn käytettävä lääke (ks. myös kappale 4, "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 voivat aiheuttaa verenvuotoa, kuten syöpälääkkeet tai tulehdusten hoitoon käytetyt penisilliinit
- Lääkkeet, jotka suurentavat veren kaliuminpitoisuutta, 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta. Katso kohta "Älä käytä LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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, 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 teko läppä, koska sinulla voi olla suurentunut veritulppeien muodostumisen riski. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai suunnittelet imettämistä.

Tärkeää tietoa LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen sisältämistä aineista

LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää bentsyylialkoholia [bensyylialkoholin pitoisuus täytetään kansallisesti]. Se on säilöntäaine. Se voi aiheuttaa toksisia ja allergisia reaktioita 3-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille. Bentsyylialkoholia ei saa käyttää keskosille tai alle kuukauden ikäisille lapsille siihen liittyvän vaikean toksisuuden riskin ja siitä johtuvien hengitysvaikeuksien vaaran vuoksi. Raskaana oleville naisille suositellaan bentsyylialkoholia sisältämättömiä LOVENOX-valmisteita.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

On suositeltavaa, että sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen kirjaa ylös käyttämäsi valmisteen kauppanimen ja eränumeron.

3. Miten LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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

- LOVENOX (ja muut kauppanimet) annetaan yleensä pistoksena ihon alle (subkutaanisesti).
- Voi olla, että sinun tarvitsee jatkaa LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttöä kotona ja sinun tarvitsee antaa se itsellesi (ks. jäljempänä ohjeet, kuinka se tehdään).

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta ei saa pistää lihakseen.

Miten paljon lääkettä annetaan

- Lääkäri päättää sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen määrän. Määrä riippuu lääkkeen käyttöaiheesta.
 - Jos sinulla on munuaisvaivoja, sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen määrää saatetaan pienentää.
1. Jo syntyneiden veritulppien hoito
 - Tavanomainen annos on 150 IU/mg (1,5 mg/kg) painokiloa kohti kerran vuorokaudessa tai 100 IU (1 mg) painokiloa kohti kaksi kertaa vuorokaudessa.
 - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.
 2. Veritulppien muodostumisen estäminen laskimoissa 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) LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta vuorokaudessa.
 - Jos olet menossa leikkaukseen, saat ensimmäisen pistoksen yleensä joko 2 tai 12 tuntia ennen leikkausta.
 - Jos joudut olemaan pitkään vuodepotilaana sairauden vuoksi, LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen annos on tavallisesti 4 000 IU (40 mg) vuorokaudessa.
 - Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

❖ Sydänkohtauksen jälkeen

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta voidaan käyttää kahden erityyppisen sydänkohtauksen yhteydessä. Nämä ovat akuutti ST-nousuinfarkti (STEMI) ja ST-nousuton infarkti (NSTEMI). Sinulle annettavan LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 aspiriinia (asetyyilisalisyylihappoa).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet alle 75-vuotias:

- Aloitusannos on 3 000 IU (30 mg) LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta pistoksena laskimoon.
- Saat samanaikaisesti myös LOVENOX (ja muut kauppanimet) pistoksen ihon alle. Tavanomainen annos on 100 IU (1 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.
- Lääkäri pyytää sinua yleensä käyttämään lisäksi aspiriinia (asetyyilisalisyylihappoa).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta.

ST-noususydäninfarkti, jos olet 75-vuotias tai iäkkäämpi:

- Tavallinen annos on 75 IU (0,75 mg) painokiloa kohti 12 tunnin välein.

- Kahden ensimmäisen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -pistoksen enimmäisannos on 7 500 IU (75 mg).
- Lääkäri päättää, miten pitkään sinulle annetaan LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta.

Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (pallolaajennus):

Lääkäri voi päättää ylimääräisen LOVENOX (ja muut kauppanimet) annoksen antamisesta ennen pallolaajennusta sen mukaan, milloin sait viimeisen LOVENOX (ja muut kauppanimet) annoksen. Ylimääräinen pistos annetaan laskimoon.

Ruiskun käyttöohje [täytetään paikallisesti]

Antikoagulanttihoidon vaihtaminen

- *LOVENOX (ja muut kauppanimet) -hoidon vaihtaminen K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin (esim. varfariiniin)*
Lääkäri kirjoittaa sinulle lähetteen INR-testiksi kutsuttuun verikokeeseen ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen käyttö lopetetaan.
- *K-vitamiinin antagonisteiksi kutsutuista verenohennuslääkkeistä (esim. varfariiniin) vaihtaminen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -hoitoon*
Lopeta K-vitamiinin antagonistin käyttö. Lääkäri kirjoittaa sinulle lähetteen INR-testiksi kutsuttuun verikokeeseen ja kertoo sen tulosten perusteella, milloin LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttö aloitetaan.
- *LOVENOX (ja muut kauppanimet) hoidon vaihtaminen suoriksi oraalisiksi antikoagulanteiksi kutsuttuihin verenohennuslääkkeisiin*
Lopeta LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttö. Aloita suoran oraalisen antikoagulantin ottaminen 0–2 tuntia ennen kuin normaalisti olisit saanut seuraavan pistoksen, ja jatka sitten ohjeen mukaan.
- *Suoran oraalisen antikoagulantin vaihtaminen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteseen*
Lopeta suoran oraalisen antikoagulantin käyttö. Älä aloita LOVENOX (ja muut kauppanimet) -hoitoa ennen kuin suoran oraalisen antikoagulantin viimeisestä annoksesta on kulunut 12 tuntia.

Käyttö lapsille ja nuorille

LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen tehoa ja turvallisuutta lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Jos käytät enemmän LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet ottaneesi liian suuren tai liian pienen annoksen LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmistetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan, vaikka sinulle ei ilmaantuisi mitään merkkejä ongelmista. Jos lapsi vahingossa pistää tai nielee LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta, vie hänet välittömästi sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohdat käyttää LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä pistä kaksinkertaista annosta samana päivänä korvataksesi unohtamasi annoksen. Päiväkirjan pitäminen auttaa varmistamaan, ettei unohda ottaa annosta.

Jos lopetat LOVENOX (ja muut kauppanimet) valmisteen käytön

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

On tärkeää jatkaa LOVENOX (ja muut kauppanimet) pistosten ottamista kunnes lääkäri päättää lopettaa hoidon. Jos lopetat valmisteiden käytön ennalikaisesti, saatat saada veritulpan, mikä voi olla hyvin vaarallista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten muutkin vastaavat verisuonitukosten estoon käytetyt lääkkeet, myös LOVENOX (ja muut kauppanimet) 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (kuten hengitysvaikeuksia, huulten, suun, nielun tai silmien turvotusta).

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 veriysköksiä – nämä ovat keuhkoembolian oireita
- Jos sinulla ilmenee kivuliasta ihottumaa, johon liittyy ihonalaisia tummanpunaisia pilkkuja, jotka eivät katoa, kun niitä painaa.

Lääkäri voi määrätä sinulle verikokeen verihiutaleiden määrän tarkistamiseksi.

Yleinen 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 LOVENOX (ja muut kauppanimet) pistoksia.
- Ihottumat (nokkosrokko, urtikaria)
- Kutiaava 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 riittyä rakkulamuodostusta.
- Ihoärsytys (paikallinen).

- Havaitset ihon tai silmien keltaisuutta tai virtsa muuttuu väriltään tummemmaksi. Tämä voi liittyä maksavaivoihin.

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 eosinofiilien 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, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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. LOVENOX (ja muut kauppanimet) -valmisteen säilyttäminen

[täytetään kansallisesti]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä {muutoksen kuvaus}.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LOVENOX (ja muut kauppanimet) sisältää

- Vaikuttava aine on enoksapariinatrium

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV} {kuukausi VVVV}.

[täytetään kansallisesti]

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkkeestä on saatavilla {kansallinen viranomainen (hyperlinkki)} kotisivuilta