

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 2 000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 4 000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 6 000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 8 000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas

- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 100 000 TV (1 000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas

15 000 TV/ml (150 mg/ml) injekcinis tirpalas

- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 12 000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

10 000 TV/ml (100 mg/ml) injekcinis tirpalas

Užpildyti švirkštai

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

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 2 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 20 mg) 0,2 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

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

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 4 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 40 mg) 0,4 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

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

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 6 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 60 mg) 0,6 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

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

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 8 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 80 mg) 0,8 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

10 000 TV (100 mg)/1 ml

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 10 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 100 mg) 1 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Ampulės

10 000 TV (100 mg)/1 ml

Kiekvienoje ampulėje yra 10 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 100 mg) 1 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Daugiadoziai flakonai

30 000 TV (300 mg)/3 ml

Viename flakone yra 30 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 300 mg) ir 45 mg benzilo alkoholio 3,0 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

50 000 TV (500 mg)/5 ml

Viename flakone yra 50 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 500 mg) ir 75 mg benzilo alkoholio 5 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

100 000 TV (1000 mg)/10 ml

Viename flakone yra 100 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 1000 mg) ir 150 mg benzilo alkoholio 10 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: benzilo alkoholis.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

15 000 TV/ml (150 mg/ml) injekcinis tirpalas

Užpildyti švirkštai

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

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 12 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 120 mg) 0,8 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

15 000 TV (150 mg)/1 ml

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 15 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 150 mg) 1 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

3. FARMACINĖ FORMA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) skirtas vartoti suaugusiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijas.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
 - Nestabilią krūtinės anginą ir miokardo infarktą be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
 - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaniinė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams

Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją. Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7-10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
 - Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaičių.
 - Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaičių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams

Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6-14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas

Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [v. *iliaca*]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoagulantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu

Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).

Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50-100 TV/kg kūno svorio (0,5-1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabilią krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosisi klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2-8 dienos.
Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150-300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75-325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.
- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75-325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitika pradžia.
 - o Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
 - o Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neiširti.

Daugiadoziai flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra benzilo alkoholio, todėl jo negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams

Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).

Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-30 ml/min.).

Indikacija	Dozavimo schema
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

Rekomenduojamas dozės koregavimas netaikomas hemodializės indikacijai.

- Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) negalima leisti į raumenis.

Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druska turi būti leidžiama po oda.

- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.
- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu enoksaparino natrio druskos leidžiama į dializės apytakos arterinę atšaką.

Užpildyti vienkartiniai švirkštai yra paruošti nedelsiant vartoti.

Jeigu naudojamos ampulės ar daugiadoziai flakonai, siekiant užtikrinti tikslaus vaistinio preparato kiekio įtraukimą, rekomenduojama naudoti tuberkulino arba ekvivalentiškus švirkštus.

- Injekcijos po oda metodas
Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Naudojant užpildytus švirkštus, prieš injekciją oro burbuliukų išstumti iš švirkšto nereikia, kad nebūtų prarasta vaistinio preparato. Jeigu injekuojamą vaistinio preparato kiekį reikia koreguoti pagal paciento kūno svorį, reikia naudoti graduotus užpildytus švirkštus ir perteklių išstumti prieš suleidžiant vaistinį preparatą. Reikia žinoti, kad kai kuriais atvejais tikslios dozės dėl švirkšto gradavimo pasiekti neįmanoma, todėl tokiais atvejais turį reikia suapvalinti iki artimiausios gradavimo padalos.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Pastaba, susijusi su užpildytais švirkštais, turinčiais automatinę saugumo sistemą: saugumo sistema suaktyvinama injekcijos pabaigoje (žr. 6.6 skyriuje pateikiamas instrukcijas).

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

- Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Ūminio STEMI gydymas pradedamas vienos smūginės dozės injekcija į veną, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.

Injekcijai į veną galima naudoti daugiadozį flakoną arba užpildytą švirkštą.

Enoksaparino natrio druską reikia leisti per intraveninę sistemą. Jos negalima maišyti ar vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais. Siekiant išvengti galimo enoksaparino natrio druskos susimaišymo su kitais vaistiniais preparatais, pasirinktą intraveninę sistemą būtina praplauti pakankamu fiziologinio natrio chlorido ar dekstrozės tirpalo kiekiu prieš enoksaparino natrio druskos smūginės dozės leidimą į veną ir po to, kad būtų išvalyta vaistinio preparato leidimo jungtis. Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su fiziologiniu natrio chlorido (0,9%) ar 5% dekstrozės tirpalu vandenyje.

- o Pradinė smūginė 3 000 TV (30 mg) dozė

Pradinei smūginei 3 000 TV (30 mg) dozei suleisti reikia naudoti enoksaparino natrio druskos graduotą užpildytą švirkštą: reikia išstumti perteklinį tūrį, kad švirkšte liktų tik 3 000 TV (30 mg). Tada 3 000 TV (30 mg) dozė galima tiesiogiai leisti į intraveninę sistemą.

- o Papildoma smūginė dozė PVAI atveju, jeigu paskutinė dozė po oda suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo

Jeigu pacientui atliekama PVAI ir paskutinė dozė po oda buvo suleista likus daugiau nei 8 valandoms iki baliono išpūtimo, reikia į veną suleisti papildomą smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) dozę.

Siekiant užtikrinti, kad būtų suleistas tikslus mažas tūris, vaistinį preparatą rekomenduojama atskiesti iki 300 TV/ml (3 mg/ml).

Norint gauti 300 TV/ml (3 mg/ml) tirpalą, naudojant 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildytą švirkštą, rekomenduojama naudoti 50 ml infuzijų maišelį (t. y. fiziologinį natrio chlorido (0,9%) ar 5% dekstrozės tirpalą vandenyje) kaip nurodyta toliau.

Švirkštu iš infuzijų maišelio ištraukiama 30 ml skysčio ir jis išpilamas. Visas 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos užpildyto švirkšto turinys suleidžiamas į maišelyje likusius 20 ml. Maišelio turinys švelniai sumaišomas. Švirkštu įtraukiamas reikiamas praskiesto tirpalo tūris ir suleidžiamas į intraveninę sistemą.

Pabaigus skiedimą, tūrį, kurį reikia injekuoti, galima apskaičiuoti pagal formulę [praskiesto tirpalo tūris (ml) = paciento kūno svoris (kg) x 0,1] arba naudojant toliau esančią lentelę. Praskiestą tirpalą rekomenduojama paruošti prieš pat vartojimą.

Per intraveninę sistemą suleidžiamas tūris po skiedimo užbaigimo, esant 300 TV (3 mg)/ml koncentracijai

Kūno svoris	Reikiama dozė 30 TV/kg (0,3 mg/kg)		Injekuojamas tūris, kai praskiesta iki galutinės 300 TV (3 mg)/ml koncentracijos
[kg]	TV	[mg]	[ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

- *Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą*
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis. Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais). VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

- *Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą*

Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0-2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).

TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoagulantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamieno susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- Dozės, vartojamos profilaktikai

Būtinai mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.

Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.

Jeigu kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., reikia apsvastyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.

Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- Dozės, vartojamos gydymui

Būtinai mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydymosi dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.

Jeigu kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., reikia apsvastyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.

Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.

Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydymosi dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

Daugiadoziais flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio

- Padidėjęs jautrumas benzilo alkoholiui.
- Sudėtyje yra benzilo alkoholio (žr. 6.1 skyrių), todėl daugiadoziuose flakonuose tiekiamos enoksaparino natrio druskos negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

- *Bendroji informacija*

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų – į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozavimas, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

- *Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)*

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.

Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

- *Trombocitų skaičiaus stebėjimas*

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.

HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.

Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.

Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.

Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30-50%, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoagulantais.

- *Kraujavimas*

Kaip ir vartojant kitų antikoagulantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.

Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

- *Laboratoriniai tyrimai*

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.

Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitromboziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

- *Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija*

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusį ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanči ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliami epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukeliami epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoagulantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslių disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

- *Odos nekrozė / odos vaskulitas*

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

- *Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros*

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabilią krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6-8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

- *Ūminis infekcinis endokarditas*

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

- *Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai*

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

- *Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų*

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimsusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

- *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

- *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

- *Sutrikusi kepenų funkcija*

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

- *Mažas kūno svoris*

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

- *Nutukę pacientai*

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

- **Hiperkalemija**

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

- **Atsekamumas**

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti MMMH atsekamumą, sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama į paciento dokumentus įrašyti skirtą vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Daugiadoziai flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio

- **Benzilo alkoholis**

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra konservanto benzilo alkoholio, vartojimas naujagimiams buvo susijęs su mirtinu „žiopčiojimo sindromu“ (žr. 4.3 skyrių). Benzilo alkoholis kūdikiams ir vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir anafilaktoidinių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

- **Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)**

Tam tikrą hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžia, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketorolą;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoagulantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- **Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:**

- trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacines (kardioprotektines) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopido-relį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
- dekstranas 40;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- **Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai**

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.

Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterimis, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Daugiadoziai flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio

Benzilo alkoholis gali prasiskverbti per placentą, todėl rekomenduojama vartoti farmacines formas, kurių sudėtyje benzilo alkoholio nėra.

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitęs enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.

Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo giliųjų venų trombozės profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo giliųjų venų trombozės profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės angina ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, giliųjų venų trombozės profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai

- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai

- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai

- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių). Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai

- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2% pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.

Kaip ir vartojant kitokių antikoagulantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	<i>Labai dažni</i> Kraujavimas^a <i>Reti</i> Retroperitoninis kraujavimas	<i>Dažni</i> Kraujavimas^a	<i>Labai dažni</i> Kraujavimas^a <i>Nedažni:</i> Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas	<i>Dažni</i> Kraujavimas^a <i>Reti</i> Retroperitoninis kraujavimas	<i>Dažni:</i> Kraujavimas^a <i>Nedažni:</i> Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas

^a: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

Trombocitopenija ir trombocitozė

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	<i>Labai dažni</i> Trombocitozė^b <i>Dažni</i> Trombocitopenija	<i>Nedažni:</i> Trombocitopenija	<i>Labai dažni</i> Trombocitozė^b <i>Dažni</i> Trombocitopenija	<i>Nedažni:</i> Trombocitopenija	<i>Dažni</i> Trombocitozė^b, trombocitopenija <i>Labai reti</i> Imuninė alerginė trombocitopenija

^b: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neiširti (žr. 4.2 skyrių).

Daugiadoziai flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra konservanto benzilo alkoholio, vartojimas naujagimiams buvo susijęs su mirtinu „žiopčiojimo sindromu“ (žr. 4.3 skyrių).

Benzilo alkoholis kūdikiams ir vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir anafilaktoidinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.*

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima infuzuoti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60%) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai preparatai, heparino grupės preparatai, ATC kodas – B01AB05.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Vaistinė medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5-2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

- Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n=90), arba placebo (n=89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebo, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	Placebas kartą per parą po oda n (%)
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebo =0,008		
[#] p rodmuo, palyginti su placebo =0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n=131), arba placebo (n=131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebo, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16%] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4%] placebo grupėje; p=0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1%] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4%] placebo grupėje; p<0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

- Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos

Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaitių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6-10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaitių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0% (n=20) placebo grupėje ir 4,8% (n=8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p=0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8%, palyginti su 5,5% (n=23, palyginti su 9), p=0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuoju lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6-14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	Placebas n (%)
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija			
* p rodmuo, palyginti su placebo =0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.

Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6% ir 1,1% placebo grupėje, 11,7% ir 0,3% gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6% ir 1,7% gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

Giliųjų venų trombozės su plaučių embolija ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiama, kad DATL būtų 55-85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiama, kad TNS būtų 2,0-3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)	Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95% pasikliautiniai intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškiniai atsirado 1,7% pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3% – du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1% – heparino grupėje.

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100-325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8% iki 16,6% (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2%). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8%, santykinės rizikos sumažėjimas 15%).

Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).

4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė

dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.

Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9% enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0% nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17% ($p < 0,001$).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35% sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.

Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23%), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15%, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).

30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1%), palyginti su heparino grupe (12,2%), santykinė rizika sumažėjo 17% gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1%), palyginti su heparino grupe (1,4%). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5%), palyginti su heparino grupe (0,1%), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8% enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7% heparino grupėje).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozė vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100%.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3-5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n=16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88% pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotina kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15% didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotina du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65% didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100-200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrus sveikų savanorių organizme nedarė. Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė. Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3-4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotina du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas infuzavus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val.

Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.

Maždaug 10% veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40% pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal Child-Pugh skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirensa ir kreatinino klirensa esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirensa mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreivę (AUC), esant pusiausvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65%) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė

Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris

Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30-48 kg/m²) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenimis, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinių preparatų leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52% didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27% didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamo poveikio, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima.

Smūginės dozės injekcija į veną (tik ūminio STEMI indikacijai)

Enoksaparino natrio druską galima saugiai vartoti kartu su fiziologiniu natrio chlorido (0,9%) arba 5% dekstrozės tirpalu vandenyje (žr. 4.2 skyrių).

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.3 Tinkamumo laikas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

[Irašyti nacionalinius duomenis]

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM mm}

{MMMM mm dd}

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/10 ml injekcinis tirpalas
[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 10 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 100 mg) 10 ml injekcinio vandens (*Enoxaparinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

3. FARMACINĖ FORMA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) skirtas vartoti suaugusiesiems:

- Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Trombų susidarymo profilaktika hemodializės metu

Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio).

Jeigu yra didelė kraujavimo rizika, dozę reikia mažinti iki 50 TV/kg (0,5 mg/kg), jeigu yra dviguba kraujagyslinė prieiga, arba iki 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio), jeigu yra viena kraujagyslinė prieiga.

Hemodializės metu enoksaparino natrio druską reikia leisti į arterinę apytakos atšaką dializės pradžioje. Tokios dozės poveikio paprastai pakanka 4 valandų procedūrai, tačiau jeigu randama fibrino žiedų, pvz., kai dializė užtrunka ilgiau nei įprasta, galima suleisti papildomą 50-100 TV/kg kūno svorio (0,5-1 mg/kg kūno svorio) dozę.

Duomenų apie enoksaparino natrio druskos vartojimą gydymui arba profilaktikai hemodializės metu nėra.

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Senyviems pacientams

Hemodializės metu senyviems pacientams dozės mažinti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) negalima leisti į raumenis.

- Injekcija į arterinę atšaką

Trombų susidarymo ekstrakorporinėje sistemoje profilaktikai hemodializės metu vaistinis preparatas leidžiamas į dializės apytakos arterinę atšaką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMh), arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydymosiomis dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

- *Bendroji informacija*

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMh, o jų – į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozavimas, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

- *Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)*

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.

Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką bei apsvarsčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudiną) galimybę.

- *Trombocitų skaičiaus stebėjimas*

Vartojant MMMh, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.

HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.

Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.

Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar

anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją. Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30-50%, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoaguliantais.

- *Kraujavimas*

Kaip ir vartojant kitų antikoagulantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.

Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

- *Laboratoriniai tyrimai*

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.

Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitromboziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

- *Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija*

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusį ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukelia epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti.

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukelia epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoagulantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

- *Odos nekrozė / odos vaskulitas*

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

- *Ūminis infekcinis endokarditas*

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

- *Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai*

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

- *Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų*

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusių moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterimis, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

- *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo miokardo infarkto su ST segmento pakilimu (STEMI) (5.2 skyrių).

- *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 5.2 skyrių). Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Kadangi pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <15-30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

- *Sutrikusi kepenų funkcija*

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

- *Mažas kūno svoris*

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

- *Nutukę pacientai*

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

- *Hiperkalemija*

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

- *Atsekamumas*

MMMH yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti MMMH atsekamumą, sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama į paciento dokumentus įrašyti skirto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

- *Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)*

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžią, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketorolą;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoagulantai.

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*

- trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinėmis (kardioprotekcinėmis) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidoгрелį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
- dekstras 40;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidai.

- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas praskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.

Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančia moterimis, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitęs enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.

Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo giliųjų venų trombozės (GVT) profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo giliųjų venų trombozės profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabiliajai krūtinės anginai ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, giliųjų venų trombozės profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitopeninė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („**“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinimas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai

- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai

- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai

- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių). Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai

- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2% pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.

Kaip ir vartojant kitokių antikoagulantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintis organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	<i>Labai dažni</i> Kraujavimas^a <i>Reti</i> Retroperitoninis kraujavimas	<i>Dažni</i> Kraujavimas^a	<i>Labai dažni</i> Kraujavimas^a <i>Nedažni:</i> Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas	<i>Dažni</i> Kraujavimas^a <i>Reti</i> Retroperitoninis kraujavimas	<i>Dažni:</i> Kraujavimas^a <i>Nedažni:</i> Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas

^a: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

Trombocitopenija ir trombocitozė

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	<i>Labai dažni</i> Trombocitozė^b <i>Dažni</i> Trombocitopenija	<i>Nedažni:</i> Trombocitopenija	<i>Labai dažni</i> Trombocitozė^b <i>Dažni</i> Trombocitopenija	<i>Nedažni:</i> Trombocitopenija	<i>Dažni</i> Trombocitozė^b, trombocitopenija <i>Labai reti</i> Imuninė alerginė trombocitopenija

^b: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neiširti (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.*

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima infuzuoti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60%) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai preparatai, heparino grupės preparatai, ATC kodas – B01A B05.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Vaistinė medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombininį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombininį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5-2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

- Pailginta venų tromboembolijos (VTE) profilaktika po ortopedinės operacijos
- Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių

(hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n=90), arba placebo (n=89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebo, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	Placebas kartą per parą po oda n (%)
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebo =0,008		
[#] p rodmuo, palyginti su placebo =0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n=131), arba placebo (n=131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebo, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16%] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4%] placebo grupėje; p=0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1%] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4%] placebo grupėje; p=<0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

- **Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos**

Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaitių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6-10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaitių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0% (n=20) placebo grupėje ir 4,8% (n=8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p=0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8%, palyginti su 5,5% (n=23, palyginti su 9), p=0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuoju lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6-14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	Placebas n (%)
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija			
* p rodmuo, palyginti su placebo =0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe.

Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6% ir 1,1% placebo grupėje, 11,7% ir 0,3% gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6% ir 1,7% gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

Giliųjų venų trombozės su plaučių embolija ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiama, kad DATL būtų 55-85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiama, kad tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) būtų 2,0-3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)	Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95% pasikliautiniai intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškiniai atsirado 1,7% pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3% – du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1% – heparino grupėje.

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100-325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojamo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8% iki 16,6% (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2%). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8%, santykinės rizikos sumažėjimas 15%).

Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).

4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė

dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.

Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9% enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0% nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17% ($p < 0,001$).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35% sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.

Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23%), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15%, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).

30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1%), palyginti su heparino grupe (12,2%), santykinė rizika sumažėjo 17% gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1%), palyginti su heparino grupe (1,4%). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5%), palyginti su heparino grupe (0,1%), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8% enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7% heparino grupėje).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozė vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100%.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3-5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n=16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88% pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotina kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15% didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotina du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65% didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100-200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrus sveikų savanorių organizme nedarė. Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė. Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3-4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotina du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas infuzavus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val.

Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.

Maždaug 10% veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40% pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal Child-Pugh skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirensa ir kreatinino klirensa esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirensa mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreivę (AUC), esant pusiausvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65%) (žr. 4.4 skyrių).

Hemodializė

Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris

Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30-48 kg/m²) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenimis, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinių preparatų leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52% didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27% didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamo poveikio, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.2 Nesuderinamumas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.3 Tinkamumo laikas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

[Irašyti nacionalinius duomenis]

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM mm}

{MMMM mm dd}

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 x 4 000 TV (10 x 40 mg) injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 3 ml švirkštiklyje yra 40 000 anti-Xa TV enoksaparino natrio druskos (atitinka 400 mg), tai atitinka 10 vienkartinių 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos + 45 mg benzilo alkoholio 3 ml injekcinio vandens dozių (*Enoxaparinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: benzilo alkoholis.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Enoksaparino natrio druska yra biologinė medžiaga, gaminama atliekant iš kiaulių žarnų gleivinės gauto heparino benzilo esterio šarminę depolimerizaciją.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

3. FARMACINĖ FORMA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) skirtas vartoti suaugusiems toliau nurodytais atvejais.

- Venų tromboembolijos profilaktikai vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams, ypač jeigu atliekamos ortopedinės arba bendrosios chirurgijos, įskaitant onkologinę, operacijas.
- Venų tromboembolijos profilaktikai terapiniams pacientams, kurie serga ūmine liga (pvz., ūminiu širdies nepakankamumu, ūminiu kvėpavimo nepakankamumu, sunkia infekcine arba reumatine liga), jeigu gebėjimas judėti yra apribotas ir yra padidėjusi venų tromboembolijos rizika.
- Giliųjų venų trombozei (GVT) ir plaučių embolijai (PE) gydyti, išskyrus atvejus, kai tikėtina, kad PE gydyti prireiks trombolizinės terapijos arba chirurginio gydymo.
- Esant ūminiam koronariniam sindromui:
 - Nestabiliąjai krūtinės anginai ir miokardo infarktui be ST segmento pakilimo (*non ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) gydyti, derinyje su per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi.
 - Ūminiam miokardo infarktui su ST segmento pakilimu (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) gydyti, įskaitant pacientus, kurie bus gydomi tik vaistiniais preparatais ar kuriems vėliau bus atliekama perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Venų tromboembolijos profilaktika vidutinės ir didelės rizikos chirurginiams pacientams

Individualią tromboembolijos riziką galima nustatyti naudojant validuotą rizikos stratifikavimo modelį.

- Pacientams, kuriems yra vidutinė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 2 000 TV (20 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą. Įrodyta, kad gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze pradėjimas prieš operaciją (iki operacijos likus 2 valandoms) yra veiksmingas ir saugus, atliekant vidutinės rizikos operaciją. Vidutinės rizikos pacientams gydymą enoksaparino natrio druska reikia tęsti ne trumpiau kaip 7-10 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Profilaktiką reikia tęsti tol, kol paciento gebėjimas judėti nebebus reikšmingai sumažėjęs.
- Pacientams, kuriems yra didelė tromboembolijos rizika, rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą, gydymą rekomenduojama pradėti likus 12 valandų iki operacijos. Jeigu profilaktiką reikia pradėti anksčiau nei likus 12 valandų iki operacijos (pvz., didelės rizikos pacientams, laukiantiems atidėtos ortopedinės operacijos), paskutinė injekcija turi būti atlikta likus ne daugiau kaip 12 valandų iki operacijos, profilaktika turi būti pratęsta po operacijos praėjus 12 valandų.
 - o Jeigu atliekama didelė ortopedinė operacija, rekomenduojama ilgesnė trombozės profilaktika iki 5 savaitių.
 - o Jeigu atliekama pilvo ar dubens srities onkologinė operacija, pacientams, kuriems yra didelė venų tromboembolijos (VTE) rizika, rekomenduojama pailginta trombozės profilaktika iki 4 savaitių.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams pacientams

Rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 4 000 TV (40 mg), ji leidžiama po oda kartą per parą.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas mažiausiai 6-14 dienų, neatsižvelgiant į sveikatos būklę (pvz., gebėjimą judėti). Ilgesnio kaip 14 dienų gydymo nauda nenustatyta.

GVT ir PE gydymas

Enoksaparino natrio druska gali būti leidžiama po oda kartą per parą (150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio)) arba du kartus per parą (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio)). Dozavimo schemą gydytojas turi pasirinkti remdamasis individualiu vertinimu, įskaitant tromboembolijos rizikos ir kraujavimo rizikos įvertinimą. 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozė, vartojama kartą per parą, skiriama pacientams, kuriems nėra komplikacijų ir kuriems VTE pasikartojimo rizika yra maža. Du kartus per parą vartojama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė yra skiriama visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems, sergantiems simptomine PE, vėžiu, pasikartojančia VTE arba proksimaline (klubinės venos [v. iliaca]) tromboze.

Gydymas enoksaparino natrio druska skiriamas vidutiniškai 10 dienų. Kai reikia, turi būti pradedami vartoti geriamieji antikoagulantai (žr. „Gydymo enoksaparino natrio druskos ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą“ 4.2 skyriaus pabaigoje).

Ūminis koronarinis sindromas: nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI bei ūminio STEMI gydymas

- Gydant nestabiliąją krūtinės anginą ir NSTEMI rekomenduojama enoksaparino natrio druskos dozė yra 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio), ji leidžiama po oda kas 12 valandų, kartu skiriant ir antitrombocitinį gydymą. Gydymą būtina tęsti ne mažiau kaip 2 dienas ir iki tol, kol stabilizuosis klinikinė būklė, įprastinė gydymo trukmė yra 2-8 dienos. Acetilsalicilo rūgštį rekomenduojama vartoti visiems pacientams, jeigu nėra kontraindikacijų; pradinė įsotinamoji dozė yra 150-300 mg (acetilsalicilo rūgštimi negydytiems pacientams), palaikomoji ilgai vartojama paros dozė yra 75-325 mg, neatsižvelgiant į gydymo strategiją.
- Gydant ūminį STEMI rekomenduojama į veną suleisti vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę ir po oda suleisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę. Po to kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 10 000 TV (100 mg)). Kartu būtina skirti tinkamą antitrombocitinį gydymą, pvz., per burną vartojama acetilsalicilo rūgštimi (po 75-325 mg kartą per parą), jeigu nėra kontraindikacijų. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 8 dienos arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvyks anksčiau). Jeigu kartu vartojama trombolitikų (fibrinui specifinių ar

nespecifinių), enoksaparino natrio druską reikia suleisti laikotarpiu 15 minučių iki ir 30 minučių po gydymo fibrinolitikais pradžios.

- o Apie dozavimą ≥ 75 metų pacientams žr. poskyrį „Senyviems pacientams“.
- o Jeigu pacientams, kuriems atliekama PVAI, paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda buvo suleista likus mažiau kaip 8 valandoms iki baliono išpūtimo, papildomos dozės leisti nereikia. Jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną reikia suleisti smūginę 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę.

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra benzilo alkoholio, todėl jo negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams

Visoms indikacijoms, išskyrus STEMI, dozės senyviems pacientams mažinti nereikia, nebent yra sutrikusi inkstų funkcija (žr. toliau esantį poskyrį „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyrių).

Gydant ūminį STEMI, senyviems ≥ 75 metų pacientams negalima leisti pradinės smūginės dozės į veną. Iš pradžių kas 12 valandų po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė (kiekviena iš pirmųjų dviejų po oda leidžiamų dozių negali būti didesnė kaip 7 500 TV (75 mg), vėliau po oda leidžiama 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) dozė). Informacijos apie dozavimą senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pateikiama toliau esančiame poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“ ir 4.4 skyriuje.

Sutrikusi kepenų funkcija

Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl gydant tokius pacientus būtinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Dozavimo lentelė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-30 ml/min.).

<u>Indikacija</u>	<u>Dozavimo schema</u>
Venų tromboembolijos profilaktika	2 000 TV (20 mg) po oda kartą per parą
GVT ir PE gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Nestabiliosios krūtinės anginos ir NSTEMI gydymas	100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kartą per parą
Ūminio STEMI gydymas (jaunesniems kaip 75 metų pacientams)	1 x 3 000 TV (30 mg) smūginė dozė į veną ir 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas
Ūminio STEMI gydymas (vyresniems kaip 75 metų pacientams)	Smūginė dozė į veną neleidžiama, 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda, po to 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio po oda kas 24 valandas

- Vidutinio sunkumo ir lengvas inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) ir lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau patariama atidžiai stebėti klinikinę būklę.

Vartojimo metodas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) negalima leisti į raumenis.

- Venų tromboembolijos profilaktikai po operacijos, GVT ir PE gydymui, nestabiliosios krūtinės anginos bei NSTEMI gydymui enoksaparino natrio druskos leidžiama po oda.
- Ūminio STEMI gydymas pradedamas viena smūgine į veną suleidžiama doze, po to iš karto pradedamos injekcijos po oda.

• Injekcijos po oda metodas

Injekciją geriausia atlikti gulinčiam pacientui. Enoksaparino natrio druska leidžiama giliai po oda.

Reikia leisti pakaitomis į kairiąją ir dešiniąją priekinę arba užpakalinę šoninę pilvo sienos sritį.

Visą adatą reikia statmenai įsmeigti į švelniai nykščiu ir smiliumi suimtą odos klostę. Odos klostės negalima atleisti tol, kol injekcija nebus užbaigta. Po vaistinio preparato suleidimo injekcijos vietos trinti negalima.

Jeigu pacientas injekciją atlieka pats, jam būtina nurodyti laikytis instrukcijų, pateikiamų šio vaistinio preparato pakuotėje esančiame pacientui skirtame pakuotės lapelyje.

Gydymo enoksaparino natrio druska ir geriamaisiais antikoaguliantais keitimas vienas į kitą

- *Gydymo enoksaparino natrio druska ir vitamino K antagonistais (VKA) keitimas vienas į kitą*
Būtina sustiprinti klinikinės būklės ir laboratorinių tyrimų rodmenų [protrombino laiko, išreikšto kaip tarptautinis normalizuotas santykis (TNS)] stebėjimą, kad būtų stebimas VKA poveikis. Maksimalus VKA poveikis pasireiškia po tam tikro laikotarpio, todėl gydymą stabilia enoksaparino natrio druskos doze būtina tęsti pakankamą laikotarpį, kol TNS taps palaikomas norimose terapinėse ribose (tai turi būti patvirtinta dviem iš eilės atliktais tyrimais). VKA vartojantiems pacientams jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę suleisti po to, kai TNS tampa mažesnis nei terapinė riba.

- *Gydymo enoksaparino natrio druska ir tiesioginiais geriamaisiais antikoaguliantais (TGA) keitimas vienas į kitą*

Enoksaparino natrio druska gydomiems pacientams jo vartojimą nutraukti ir pradėti vartoti TGA reikia likus 0-2 valandoms iki laiko, kai reikia suleisti kitą enoksaparino natrio druskos dozę (reikia remtis TGA preparato charakteristikų santrauka).

TGA gydomiems pacientams pirmąją enoksaparino natrio druskos dozę reikia suleisti tuo metu, kai reikia vartoti kitą TGA dozę.

Vartojimas atliekant spinalinę ir epidurinę anesteziją ar juosmeninę punkciją

Jeigu gydytojas nusprendžia suleisti antikoagulantą, kai atliekama epidurinė ar spinalinė anestezija arba juosmeninė punkcija, rekomenduojama atidžiai stebėti neurologinę būklę, kadangi yra hematomos nugaros smegenyse ir (ar) smegenų kamieno susidarymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

- *Dozės, vartojamos profilaktikai*

Būtinai mažiausiai 12 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos profilaktinės dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo.

Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 12 valandų pertrauka.

Jeigu kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., reikia apsvastyti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 24 valandų reikalingumą.

Pradėti gydymą 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos doze likus 2 valandoms iki operacijos yra nesuderinama su neuroaksialine anestezija.

- *Dozės, vartojamos gydymui*

Būtinai mažiausiai 24 valandų intervalas, kurio metu neatliekama punkcijų, tarp paskutinės enoksaparino natrio druskos gydymosi dozės injekcijos ir adatos ar kateterio įkišimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Jeigu taikoma ilgalaikio naudojimo metodika, prieš kateterio ištraukimą reikalinga panaši mažiausiai 24 valandų pertrauka.

Jeigu kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., reikia apsvaistinti laiko iki punkcijos ar kateterio įkišimo ar ištraukimo padvigubinimo iki ne mažiau kaip 48 valandų reikalingumą.

Pacientams, kurie enoksaparino natrio druskos vartoja du kartus per parą (t. y. po 75 TV/kg kūno svorio (0,75 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą arba 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) turi praleisti antrą enoksaparino natrio druskos dozę, kad būtų pakankama pertrauka prieš kateterio įkišimą ar ištraukimą.

Anti-Xa faktoriaus koncentracija šiais laiko taškais išlieka išmatuojama ir garantijų, kad, kateterį įkišus ar ištraukus po nurodyto laikotarpio, neatsiras hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, nėra.

Panašiai rekomenduojama enoksaparino natrio druskos nevartoti mažiausiai 4 valandas po spinalinės ar epidurinės punkcijos arba kateterio ištraukimo. Toks laikotarpis turi būti paremtas naudos ir rizikos įvertinimu, atsižvelgiant ir į trombozės riziką, ir į kraujavimo, susijusio su procedūra bei paciento rizikos veiksniais, riziką.

4.3 Kontraindikacijos

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti toliau išvardytais atvejais.

- Padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui ar jo dariniams, įskaitant mažos molekulinės masės heparinus (MMMH), benzilo alkoholiui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvusi su imuniniais mechanizmais susijusi heparino sukelta trombocitopenija (HST) arba antikūnų buvimas kraujyje (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvus kliniškai reikšmingas kraujavimas ir būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika, įskaitant neseniai ištikusį hemoraginį insultą, virškinimo trakto opą, piktybinį naviką (jeigu yra didelė rizika, kad iš jo užkraujuos), neseniai atliktą galvos ar nugaros smegenų arba akių operaciją, patvirtintus ar įtariamus stemplės varikozinius mazgus, arterines-venines malformacijas, kraujagyslių aneurizmas arba sunkius nugaros ar galvos smegenų kraujagyslių sutrikimus.
- Spinalinė ar epidurinė arba regioninė anestezija, jeigu enoksaparino natrio druskos vartota gydymosi dozėmis paskutiniųjų 24 valandų laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).
- Sudėtyje yra benzilo alkoholio (žr. 6.1 skyrių), todėl švirkštinčiuose tiekiamos enoksaparino natrio druskos negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

• *Bendroji informacija*

Enoksaparino natrio druskos negalima tiesiogiai (ta pačia doze vienetais) keisti į kitus MMMH, o jų – į enoksaparino natrio druską, kadangi skiriasi šių vaistinių preparatų gamybos procesas, molekulinė masė, specifinis anti-Xa ir anti-IIa aktyvumas, vienetai, dozavimas, klinikinis veiksmingumas ir saugumas. Dėl šių priežasčių skiriasi jų farmakokinetika ir su tuo susijęs biologinis aktyvumas (pvz., antitrombininis aktyvumas, sąveika su trombocitais). Dėl to būtina atkreipti ypatingą dėmesį į kiekvieno patentinio vaistinio preparato vartojimo instrukciją ir ją tiksliai vykdyti.

• *Buvusi HST (> 100 dienų laikotarpiu)*

Enoksaparino natrio druskos negalima vartoti pacientams, kuriems paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo su imuniniais mechanizmais susijusi HST arba kraujyje yra antikūnų (žr. 4.3 skyrių). Antikūnų kraujyje gali išlikti kelerius metus.

Enoksaparino natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi heparino sukelta trombocitopenija (prieš > 100 dienų) ir kurių kraujyje nėra antikūnų. Tokiais atvejais sprendimas dėl enoksaparino natrio druskos vartojimo turi būti priimtas tik atidžiai įvertinus naudą ir

riziką bei apsvaresčius gydymo ne heparino dariniais (pvz., danaparoido natrio druska ar lepirudinu) galimybę.

- *Trombocitų skaičiaus stebėjimas*

Vartojant MMMH, yra su antikūnais susijusios HST pasireiškimo rizika. Trombocitopenija paprastai pasireiškia laikotarpiu nuo 5 iki 21 enoksaparino natrio druskos vartojimo dienos.

HST rizika yra didesnė pooperaciniams pacientams, dažniausiai ji pasireiškia po širdies operacijų ir vėžiu sergantiems pacientams.

Dėl to trombocitų skaičių rekomenduojama tirti prieš pradedant gydymą enoksaparino natrio druska ir vėliau reguliariai jo metu.

Jeigu yra HST rodančių klinikinių simptomų (bet koks naujas arterijų ir (arba) venų tromboembolijos epizodas, bet koks skausmingas odos pažeidimas injekcijos vietoje, bet kokia alerginė ar anafilaktoidinė reakcija gydymo metu), būtina ištirti trombocitų skaičių. Pacientai turi žinoti, kad gali atsirasti tokių simptomų, ir tokiu atveju informuoti savo šeimos gydytoją.

Patvirtinus reikšmingą trombocitų skaičiaus sumažėjimą (30-50%, palyginti su pradiniu rodmeniu), reikia nedelsiant nutraukti gydymą enoksaparino natrio druska ir pradėti taikyti kitą gydymą ne heparinų tipo antikoagulantais.

- *Kraujavimas*

Kaip ir vartojant kitų antikoagulantų, kraujavimas gali prasidėti bet kurioje kūno vietoje. Prasidėjus kraujavimui, reikia išsiaiškinti jo vietą ir pradėti atitinkamai gydyti.

Enoksaparino natrio druskos, kaip ir bet kokio kito antikoagulianto, reikia vartoti atsargiai, kai yra būklė, kurios metu padidėja kraujavimo pavojus, pvz.:

- sutrikusi hemostazė;
- buvusi pepsinė opa;
- neseniai ištikęs išeminis insultas;
- sunki arterinė hipertenzija;
- neseniai pasireiškusi diabetinė retinopatija;
- neurochirurginė ar oftalmologinė operacija;
- kartu vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

- *Laboratoriniai tyrimai*

Vartojant dozes, skirtas venų tromboembolijos profilaktikai, enoksaparino natrio druska nedaro reikšmingos įtakos kraujavimo laikui ir bendrų kraujo krešėjimo tyrimų rodmenims bei neveikia trombocitų agregacijos ar fibrinogeno jungimosi prie trombocitų.

Vartojant didesnes dozes, gali pailgėti dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) ir aktyvintasis krešėjimo laikas (AKL). DATL ir AKL pailgėjimo ryšys su enoksaparino natrio druskos antitromboziniu poveikiu nėra tiesinis, todėl minėti tyrimai nėra tinkami ir patikimi enoksaparino natrio druskos poveikiui stebėti.

- *Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija*

Spinalinė / epidurinė anestezija ar juosmeninė punkcija negali būti atliekamos 24 valandų laikotarpiu po terapinės enoksaparino natrio druskos dozės pavartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Aprašyta atvejų, kai pacientams, kuriems kartu buvo skiriama enoksaparino natrio druskos ir atliekama spinalinė ar epidurinė anestezija, atsirado hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną, sukėlusį ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių. Tokie reiškiniai yra reti, kai kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) arba mažesnė enoksaparino natrio druskos dozė. Tokio poveikio rizika yra didesnė, jeigu naudojami pooperaciniai ilgalaikiai epiduriniai kateteriai, kartu vartojama kitų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVNU), atliekama traumuojanti ar kartotina epidurinė ar spinalinė punkcija arba pacientui jau buvo operuotas stuburas, arba jis yra deformuotas.

Jeigu sukeliama epidurinė ar spinalinė anestezija (analgezija) arba atliekama juosmeninė punkcija, norint sumažinti su enoksaparino natrio druskos vartojimu susijusio kraujavimo riziką, reikia atsižvelgti į enoksaparino natrio druskos farmakokinetiką (žr. 5.2 skyrių). Įkišti ir ištraukti epidurinį kateterį ar atlikti juosmeninę punkciją geriausiai tada, kai enoksaparino natrio druskos

antikoaguliacinis poveikis yra silpnas; vis dėlto tikslus laikotarpis, per kurį antikoaguliacinis poveikis kiekvienam pacientui tampa pakankamai silpnas, nėra žinomas. Jeigu paciento kreatinino klirensas yra 15-30 ml/min., į tai būtina atsižvelgti, kadangi enoksaparino natrio druskos eliminacija gali pailgėti (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu gydytojas nusprendžia pacientui, kuriam sukelia epidurinė arba spinalinė anestezija (analgezija) ar atliekama juosmeninė punkcija, skirti antikoagulantų, būtina dažnai tirti, ar neatsiranda bet kokių neurologinių sutrikimų požymių ar simptomų, pvz., skausmo nugaros vidurinėje linijoje, sensorinio ir motorinio deficito (kojų tirpimo ar silpnumo), žarnyno ir (arba) šlapimo pūslės disfunkcijos. Pacientą reikia perspėti, kad, pastebėjęs bet kurį iš paminėtų požymių ar simptomų, jis nedelsdamas apie tai informuotų gydytoją. Įtarus, kad atsirado spinalinės hematomos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nustatyti diagnozę ir pradėti gydymą; būtina apsvarstyti nugaros smegenų dekompresijos reikalingumą, nors toks gydymas gali ir nepadėti išvengti neurologinio pažeidimo ar jį pašalinti.

- *Odos nekrozė / odos vaskulitas*

Gauta pranešimų apie odos nekrozę ir odos vaskulitą vartojant MMMH, tokiu atveju būtina nedelsiant nutraukti gydymą.

- *Perkutaninės vainikinių arterijų revaskuliarizacijos procedūros*

Siekiant sumažinti kraujavimo riziką po kraujagyslių instrumentinių procedūrų gydant nestabiliąją krūtinės anginą, NSTEMI ir ūminį STEMI, reikia tiksliai laikytis rekomenduojamų pertraukų tarp enoksaparino natrio druskos dozių leidimo. Svarbu pasiekti, kad po PVAI nekraujuotų iš punkcijos vietos. Jeigu naudojama punkcijos vietą užsandarinanti priemonė, įmovą galima ištraukti iš karto. Jeigu punkcijos vieta užspaudžiama rankiniu būdu, įmovą galima pašalinti praėjus 6 valandoms nuo paskutinės enoksaparino natrio druskos injekcijos į veną ar po oda. Jeigu gydymas enoksaparino natrio druska tęsiamas įmovą ištraukus, kita enoksaparino natrio druskos dozė leidžiama ne anksčiau kaip po 6-8 valandų. Reikia stebėti, ar nėra kraujavimo arba hematomos susidarymo požymių procedūros vietoje.

- *Ūminis infekcinis endokarditas*

Heparino paprastai nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga ūminiu infekciniu endokarditu, kadangi kyla kraujavimo į smegenis rizika. Jeigu manoma, kad toks gydymas neabejotinai būtinas, sprendimą būtina priimti tik atidžiai įvertinus individualią naudą ir riziką.

- *Protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai*

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo trombozės profilaktikai tyrimų su pacientais, kuriems protezuoti mechaniniai širdies vožtuvai, neatlikta. Buvo pavienių protezuotų širdies vožtuvų trombozės atvejų pacientams, kurie turėjo protezuotų mechaninių širdies vožtuvų ir trombozės profilaktikai vartojo enoksaparino natrio druskos. Tokių atvejų vertinimą apsunkina kiti buvę rizikos veiksniai, įskaitant kitas ligas, ir nepakankami klinikiniai duomenys. Kai kuriais iš šių atvejų pacientės buvo nėščios moterys ir trombozė sukėlė moters bei vaisiaus mirtį.

- *Nėščios moterys, turinčios protezuotų mechaninių širdies vožtuvų*

Reikiamų enoksaparino natrio druskos vartojimo tromboembolijos profilaktikai tyrimų su nėščiomis moterimis, turinčiomis mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, neatlikta. Klinikinio tyrimo metu nėščios moterys, turinčios mechaninių protezuotų širdies vožtuvų, vartojo enoksaparino natrio druskos (po 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) du kartus per parą) tromboembolijos profilaktikai. 2 iš 8 moterų susidarė kraujo krešulių, užkimšusių vožtuvus bei sukėlusius moters ir vaisiaus mirtį. Po enoksaparino natrio druskos pateikimo į rinką gauta pavienių pranešimų apie protezuotų mechaninių širdies vožtuvų trombozę nėščioms moterims, enoksaparino natrio druskos vartojusioms tromboembolijos profilaktikai. Tromboembolijos rizika gali būti didesnė nėščioms moterims, turinčioms protezuotų mechaninių širdies vožtuvų.

- *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams, vartojantiems enoksaparino natrio druskos profilaktinėmis dozėmis, kraujavimo rizikos padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto senyviems pacientams (ypač 80 metų ir vyresniems) didesnė kraujavimo komplikacijų pasireiškimo rizika gali būti vartojant terapines dozes. Rekomenduojamas atidus klinikinis stebėjimas, be to, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę vyresniems kaip 75 metų pacientams, gydomiems nuo STEMI (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

- *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, padidėja enoksaparino natrio druskos ekspozicija, todėl didėja kraujavimo rizika. Rekomenduojama atidžiai stebėti tokių pacientų klinikinę būklę, be to, galima apsvarstyti biologinio anti-Xa aktyvumo parametrų stebėjimo reikalingumą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Enoksaparino natrio druskos nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kadangi duomenų apie tokius pacientus nėra, išskyrus vartojimą trombų susidarymo ekstrakorporinėje apytakoje profilaktikai hemodializės metu.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-30 ml/min.), enoksaparino natrio druskos ekspozicija reikšmingai padidėja, todėl rekomenduojama koreguoti profilaktikai ar gydymui vartojamas dozes (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) arba lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

- *Sutrikusi kepenų funkcija*

Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi didėja kraujavimo rizika. Dozės koregavimas remiantis anti-Xa aktyvumo stebėjimu pacientams, kurie serga kepenų ciroze, nėra patikimas ir todėl nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

- *Mažas kūno svoris*

Nustatyta, kad profilaktinėmis pagal kūno svorį nekoreguotomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos ekspozicija mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg) būna didesnė, todėl gali padidėti kraujavimo rizika. Rekomenduojamas atidus klinikinis tokių pacientų stebėjimas (žr. 5.2 skyrių).

- *Nutukę pacientai*

Nutukusiems pacientams yra didesnė tromboembolijos rizika. Profilaktinių dozių saugumas ir veiksmingumas nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas > 30 kg/m²) nebuvo iki galo nustatyti ir bendros nuomonės dėl dozės koregavimo nėra. Tokie pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neatsiranda tromboembolijos požymių ir simptomų.

- *Hiperkalemija*

Heparinas gali slopinti aldosterono išsiskyrimą iš antinksčių ir dėl to sukelti hiperkalemiją (žr. 4.8 skyrių), ypač pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems prieš pradedant gydymą jau yra metabolinė acidozė arba kurie jau vartoja kalio kiekį didinančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių). Reikia reguliariai matuoti kalio kiekį plazmoje, ypač didesnės rizikos grupės pacientams.

- *Atsekamumas*

MMMHS yra biologiniai vaistiniai preparatai. Siekiant pagerinti MMMHS atsekamumą, sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama į paciento dokumentus įrašyti skirto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

- *Benzilo alkoholis*

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra konservanto benzilo alkoholio, vartojimas naujagimiams buvo susijęs su mirtinu „žiopčiojimo sindromu“ (žr. 4.3 skyrių). Benzilo alkoholis kūdikiams ir vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir anafilaktoidinių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu nerekomenduojama

- *Hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai (žr. 4.4 skyrių)*

Tam tikrų hemostazę veikiančių vaistinių preparatų vartojimą rekomenduojama nutraukti prieš gydymo enoksaparino natrio druska pradžia, nebent jeigu yra neabejotinų jų vartojimo tęsimo indikacijų. Jeigu toks kombinuotasis gydymas būtinas, enoksaparino natrio druską reikia vartoti atidžiai stebint paciento klinikinę būklę bei atitinkamus laboratorinius rodmenis. Tokie vaistiniai preparatai yra:

- sisteminio poveikio salicilatai, acetilsalicilo rūgštis uždegimą malšinančiomis dozėmis ir NVNU, įskaitant ketorolą;
- kiti trombolitikai (pvz., alteplazė, reteplazė, streptokinazė, tenekteplazė, urokinazė) ir antikoagulantai (žr. 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti kartu reikia atsargiai

Toliau išvardytų vaistinių preparatų kartu su enoksaparino natrio druska galima vartoti atsargiai.

- *Kiti hemostazę veikiantys vaistiniai preparatai, pvz.:*
 - trombocitų agregacijos inhibitoriai, įskaitant antiagregacinius (kardioprotektinius) dozėmis vartojamą acetilsalicilo rūgštį, klopidoгрелį, tiklopidiną ir glikoproteino IIb/IIIa antagonistus, skirtus vartoti nuo ūminio koronarinio sindromo, nes yra kraujavimo rizika;
 - dekstranas 40;
 - sisteminio poveikio gliukokortikoidai.
- *Kalio kiekį didinantys vaistiniai preparatai*

Kalio kiekį serume didinančių vaistinių preparatų vartoti kartu su enoksaparino natrio druska galima, tačiau būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę ir laboratorinius rodmenis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra duomenų apie tai, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą vartojamas enoksaparinas prasiskverbtų per moters placentą. Tokios informacijos apie pirmąjį nėštumo trimestrą nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio toksinio poveikio vaisiui ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad per placentą prasiskverbia minimalus enoksaparino kiekis.

Nėštumo laikotarpiu enoksaparino natrio druskos galima vartoti tik tada, kai gydytojas nusprendžia, kad tai neabejotinai būtina.

Nėščias enoksaparino natrio druska gydomas moteris reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kraujavimo arba per stipraus antikoaguliacinio poveikio požymių, ir įspėti apie kraujavimo riziką. Turimi duomenys rodo, kad nėra įrodymų, jog padidėja kraujavimo, trombocitopenijos ar osteoporozės rizika, palyginti su būnančiomis moterimis, kurios nėra nėščios, išskyrus nėščias moteris, kurioms yra protezuotų širdies vožtuvų (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu planuojama epidurinė anestezija, prieš tai rekomenduojama nutraukti enoksaparino natrio druskos vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Benzilo alkoholis gali prasiskverbti pro placentą, todėl rekomenduojama vartoti farmacinės formos, kurių sudėtyje benzilo alkoholio nėra.

Žindymas

Nežinoma, ar nepakitusio enoksaparino išsiskiria į motinos pieną. Į žindančių žiurkių pieną pateko labai nedaug enoksaparino ar jo metabolitų.

Per burną pavartotos enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina. LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie enoksaparino natrio druskos poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enoksaparino natrio druska gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enoksaparino natrio druskos poveikis vertintas atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu enoksaparino natrio druskos vartojo daugiau kaip 15 000 pacientų. Iš jų 1 776 pacientai, kuriems buvo tromboembolinių komplikacijų rizika, vaistinio preparato vartojo giliųjų venų trombozės profilaktikai po ortopedinių ar pilvo operacijų, 1 169 terapiniai pacientai, kurie sirgo ūmine terapine liga ir kurių galėjimas judėti buvo labai apribotas, vaistinio preparato vartojo giliųjų venų trombozės profilaktikai, 559 pacientai vaistinio preparato vartojo GVT gydyti (plaučių embolijos (PE) buvo arba nebuvo), 1 578 pacientai vaistinio preparato vartojo nestabilią krūtinės anginą ir ne Q bangos miokardo infarktui gydyti, 10 176 pacientai vaistinio preparato vartojo ūminiam STEMI gydyti.

Enoksaparino natrio druskos dozavimo schema šių klinikinių tyrimų metu skyrėsi ir priklausė nuo indikacijos. Pacientams po operacijos bei terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, kurių gebėjimas judėti buvo labai apribotas, giliųjų venų trombozės profilaktikai kartą per parą po oda buvo leidžiama 4 000 TV (40 mg) dozė. Nuo GVT (kartu su PE arba be jos) gydytiems pacientams kas 12 valandų po oda buvo leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) arba kartą per parą po oda buvo leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė. Klinikinių nestabiliosios krūtinės anginos ir ne Q bangos miokardo infarkto gydymo tyrimų metu kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė, o klinikinių ūminio STEMI gydymo tyrimų metu iš pradžių į veną leista smūginė 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, po to kas 12 valandų po oda leista 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozė.

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo kraujavimas, trombocitopenija ir trombocitozė (žr. 4.4 skyrių ir toliau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiami duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas klinikinių tyrimų metu bei praneštas poregistracinio stebėjimo metu („*“ rodo reakcijas, apie kurias duomenų gauta poregistracinio stebėjimo metu).

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

- Dažni: kraujavimas, hemoraginė anemija*, trombocitopenija, trombocitozė.
- Reti: eozinofilija*.
- Reti: imuninės alerginės trombocitopenijos su tromboze atvejai; kai kuriems pacientams trombozė komplikavosi organų infarktu ar galūnių išemija (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės sistemos sutrikimai

- Dažni: alerginė reakcija.
- Reti: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką*.

Nervų sistemos sutrikimai

- Dažni: galvos skausmas*.

Kraujagyslių sutrikimai

- Reti: spinalinė hematoma* (arba hematoma aplink nugaros smegenis ir (ar) smegenų kamieną). Tokios reakcijos sukėlė įvairaus sunkumo neurologinius pažeidimus, įskaitant ilgalaikį ar neišnykstantį paralyžių (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

- Labai dažni: kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (daugiausia transaminazių, viršutinė normos riba viršijama > 3 kartus).
- Nedažni: hepatoceliulinis kepenų pažeidimas*.
- Reti: cholestazinis kepenų pažeidimas*.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

- Dažni: dilgėlinė, niežėjimas, eritema.
- Nedažni: pūslinis dermatitas.
- Reti: alopecija*.
- Reti: odos vaskulitas*, odos nekrozė*, paprastai pasireiškianti injekcijos vietoje (prieš tai paprastai atsiranda purpura ar infiltruotų ir skausmingų eriteminių dėmių). Mazgeliai injekcijos vietoje* (uždegimo apimti mazgeliai, o ne enoksaparinu užpildyti cistiniai dariniai). Toks poveikis išnyksta po kelių dienų, gydymo nutraukti nereikia.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

- Reti: osteoporozė* po ilgalaikio gydymo (ilgesnio kaip 3 mėnesiai).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

- Dažni: hematoma injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, kitokia injekcijos vietos reakcija (pvz., edema, kraujavimas, padidėjęs jautrumas, uždegimas, sukietėjimas, skausmas ar reakcija).
- Nedažni: lokalus dirginimas, odos nekrozė injekcijos vietoje.

Tyrimai

- Reti: hiperkalemija* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Tokios reakcijos apėmė ir sunkų kraujavimą, atsiradusį ne daugiau kaip 4,2% pacientų (chirurginių pacientų). Kai kuriais atvejais pacientai mirė. Toliau išvardytos hemoraginės komplikacijos chirurginiams pacientams buvo laikomos sunkiomis: (1) kraujavimas, sukėlęs kliniškai reikšmingą sutrikimą, (2) kraujavimas, kai hemoglobino koncentracija sumažėjo ≥ 2 g/dl arba reikėjo perpilti 2 ar daugiau vienetų kraujo produktų. Retroperitoninis ir intrakranijinis kraujavimas visada buvo laikomas sunkiu.

Kaip ir vartojant kitokių antikoagulantų, kraujavimas gali pasireikšti tais atvejais, kai yra susijusių rizikos veiksnių, pvz., yra kraujavimą sukelti galintys organų pažeidimas, atliekama invazinė procedūra arba vartojama hemostazę veikiančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni Kraujavimas ^a Reti Retroperitoninis kraujavimas	Dažni Kraujavimas ^a	Labai dažni Kraujavimas ^a Nedažni: Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas	Dažni Kraujavimas ^a Reti Retroperitoninis kraujavimas	Dažni: Kraujavimas ^a Nedažni: Intrakranijinis kraujavimas, retroperitoninis kraujavimas

^a: pvz., hematoma, ekchimozė ne injekcijos vietoje, žaizdos hematoma, hematurija, epistaksė ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

Trombocitopenija ir trombocitozė

Organų sistemų klasė	Profilaktika chirurginiams pacientams	Profilaktika terapiniams pacientams	GVT (su PE arba be jos) sergančių pacientų gydymas	Nestabiliąja krūtinės angina ir MI be Q bangos sergančių pacientų gydymas	Ūminiu STEMI sergančių pacientų gydymas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Labai dažni Trombocitozė^b Dažni Trombocitopenija	Nedažni: Trombocitopenija	Labai dažni Trombocitozė^b Dažni Trombocitopenija	Nedažni: Trombocitopenija	Dažni Trombocitozė^b, trombocitopenija Labai reti Imuninė alerginė trombocitopenija

^b: Trombocitų kiekio padidėjimas >400 g/l

Vaikų populiacija

Enoksaparino natrio druskos saugumas ir veiksmingumas vaikams neiširti (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra konservanto benzilo alkoholio, vartojimas naujagimiams buvo susijęs su mirtinu „žiopčiojimo sindromu“ (žr. 4.3 skyrių).

Benzilo alkoholis kūdikiams ir vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir anafilaktoidinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.*

4.9 Perdozavimas

Požymiai ir simptomai

Atsitiktinis enoksaparino natrio druskos perdozavimas į veną, ekstrakorporaliai ar po oda gali sukelti hemoraginių komplikacijų. Išgerto (net labai didelėmis dozėmis) enoksaparino natrio druskos absorbcija nėra tikėtina.

Gydymas

Antikoaguliacinį poveikį didele dalimi galima neutralizuoti lėtai į veną leidžiant protamino. Protamino dozė priklauso nuo suleistos enoksaparino natrio druskos dozės. 1 mg protamino neutralizuoja 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos, suleistos per paskutines 8 valandas, antikoaguliacinį poveikį. Jeigu po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjo daugiau kaip 8 valandos arba nuspręsta, kad reikia antros protamino dozės, galima infuzuoti 0,5 mg protamino kiekvienam 100 TV (1 mg) enoksaparino natrio druskos. Po enoksaparino natrio druskos injekcijos praėjus 12 valandų, protamino vartoti gali nereikėti. Vis dėlto net didelės protamino dozės neutralizuoja ne visą enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumą (daugiausiai – apie 60%) (žr. protamino druskų vartojimo informaciją).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai preparatai, heparino grupės preparatai, ATC kodas – B01A B05.

Farmakodinaminis poveikis

Enoksaparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMM_H), kurio vidutinė molekulinė masė yra apie 4 500 daltonų ir kuriam būdingas atskiras įprastinio heparino antitrombozinis ir antikoaguliacinis poveikis. Vaistinė medžiaga yra natrio druska.

In vitro išgrynintose sistemose enoksaparino natrio druska sukelia stiprų anti-Xa krešėjimo faktoriaus poveikį (maždaug 100 TV/mg) ir silpną anti-IIa faktoriaus ar antitrombininį poveikį (maždaug 28 TV/mg), poveikio santykis yra 3,6. Tokį antikoaguliacinį poveikį lemia antitrombinas III (ATIII), žmogaus organizme sukeliantis antitrombozinį poveikį.

Tyrimų su sveikais savanoriais, pacientais ir ikiklinikiniais modeliais metu greta anti-Xa ir anti-IIa aktyvumo nustatytos ir kitos antitrombozinės ir uždegimą slopinančios enoksaparino savybės. Tokios savybės yra nuo ATIII priklausomas kitų koaguliacijos veiksnių, pvz., VIIa faktoriaus, slopinimas, endogeninio audinių faktoriaus grandinės inhibitoriaus (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) išsiskyrimo skatinimas bei von Willebrando faktoriaus (vWF) išsiskyrimo iš kraujagyslių endotelio į kraujotaką slopinimas. Žinoma, kad šie faktoriai lemia bendrą antitrombozinį enoksaparino poveikį. Vartojama profilaktikai enoksaparino natrio druska nesukelia reikšmingo poveikio DATL. Jeigu enoksaparino natrio druskos vartojama gydymui, stipriausio poveikio metu DATL gali pailgėti 1,5-2,2 karto, palyginti su kontroliniu rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su operacija susijusios venų tromboembolijos profilaktika

- Pailginta VTE profilaktika po ortopedinės operacijos

Dvigubai koduoto pacientų, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija, pailgintos profilaktikos tyrimo metu 179 pacientai, kuriems nebuvo venų tromboembolijos ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n=90), arba placebo (n=89). GVT dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebo, PE atvejų nebuvo. Sunkaus kraujavimo reiškinių nebuvo. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	Placebas kartą per parą po oda n (%)
Visi pacientai, kuriems taikyta pailginta profilaktika	90 (100)	89 (100)
Visi VTE atvejai	6 (6,6)	18 (20,2)
Visi GVT atvejai (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p rodmuo, palyginti su placebo =0,008		
[#] p rodmuo, palyginti su placebo =0,537		

Antrojo dvigubai koduoto tyrimo metu 262 pacientai, kuriems nebuvo VTE, kuriems atlikta klubo sąnario protezavimo operacija ir kurie iš pradžių (hospitalizavimo laikotarpiu) buvo gydomi po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir po išleidimo iš ligoninės kartą per parą po oda 3 savaites vartojo arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozę (n=131), arba placebo (n=131). Panašiai kaip ir pirmojo tyrimo metu, sutrikimų dažnis pailgintos profilaktikos metu buvo reikšmingai mažesnis vartojant enoksaparino natrio druskos, palyginti su placebo, vertinant ir visus VTE atvejus (21 [16%] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 45 [34,4%] placebo grupėje; p=0,001), ir proksimalinės GVT atvejus (8 [6,1%] enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 28 [21,4%] placebo grupėje; p<0,001). Sunkaus kraujavimo reiškinių skirtumų enoksaparino natrio druskos ir placebo grupėse nebuvo.

- **Pailginta GVT profilaktika po onkologinės operacijos**

Dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo metu buvo lyginami keturių savaitių ir vienos savaitės profilaktikos enoksaparino natrio druska saugumas ir veiksmingumas vertinant 332 pacientus, kuriems buvo atlikta planinė onkologinė pilvo ar dubens srities operacija. Pacientai 6-10 dienų laikotarpiu kasdien vartojo enoksaparino natrio druskos (4 000 TV (40 mg) po oda), ir po to buvo atsitiktinai priskirti kitą 21 dieną vartoti enoksaparino natrio druskos arba placebo. Laikotarpiu tarp 25 ir 31 dienos arba greičiau, jeigu atsirado venų tromboembolijos simptomų, buvo atlikta abipusė venografija. Pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Keturių savaitių profilaktika enoksaparino natrio druska, palyginti su vienos savaitės profilaktika enoksaparino natrio druska, po onkologinės pilvo ar dubens srities operacijos reikšmingai sumažino venografija nustatytos trombozės dažnį. Venų tromboembolijos dažnis dvigubai koduotos fazės pabaigoje buvo 12,0% (n=20) placebo grupėje ir 4,8% (n=8) enoksaparino natrio druskos grupėje; p=0,02. Skirtumas išliko ir po trijų mėnesių [13,8%, palyginti su 5,5% (n=23, palyginti su 9), p=0,01]. Kraujavimo ar kitų komplikacijų dažnio skirtumų dvigubai koduotu ar stebėjimo laikotarpiu nebuvo.

Venų tromboembolijos profilaktika terapiniams ūmine liga sergantiems pacientams, jeigu tikėtinas gebėjimo judėti apribojimas

Dvigubai koduoto, daugiacentrio, paralelinių grupių tyrimo metu buvo lyginamas kartą per parą po oda leidžiamos 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozės ir placebo poveikis GVT profilaktikai terapiniams pacientams, kurie sirgo ūmine liga ir kurių gebėjimas judėti buvo reikšmingai apribotas (apibūdinama kaip < 10 metrų nueinama distancija per ≤3 dienas). Į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie sirgo širdies nepakankamumu (III arba IV NYHA klasės), ūminiu kvėpavimo nepakankamumu ar komplikuoju lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu ir ūmine infekcine ar reumatine liga ir kuriems buvo bent vienas VTE rizikos veiksnys (amžius ≥ 75 metų, vėžys, buvusi VTE, nutukimas, venų varikozės, gydymas hormonais ir lėtinis širdies ar kvėpavimo nepakankamumas).

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 1 102 pacientai, iš jų gydyti 1 073. Gydymas buvo tęsiamas 6-14 dienų (trukmės mediana 7 dienos). Kartą per parą po oda leidžiama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos dozė, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino VTE dažnį. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 2 000 TV (20 mg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 4 000 TV (40 mg) kartą per parą po oda n (%)	Placebas n (%)
Visi terapiniai pacientai, gydyti ūminės ligos laikotarpiu	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Visi VTE atvejai	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Visi GVT atvejai (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant GVT, PE ir mirtį, jeigu laikyta, kad jos priežastis buvo tromboembolija			
* p rodmuo, palyginti su placebo =0,0002			

Maždaug 3-ąjį mėnesį po įtraukimo VTE dažnis išliko reikšmingai mažesnis gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze grupėje, palyginti su placebo grupe. Bendrasis ir sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo atitinkamai 8,6% ir 1,1% placebo grupėje, 11,7% ir 0,3% gydymo 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje bei 12,6% ir 1,7% gydymo 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos grupėje.

Giliųjų venų trombozės su plaučių embolija ar be jos gydymas

Daugiacentrio paralelinių grupių tyrimo metu 900 pacientų, kuriems buvo ūminė kojų GVT su PE arba be jos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo pradėtas gydymas ligoninėje (i) kartą per parą po oda leidžiama 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze, (ii) kas 12 valandų po oda leidžiama 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos doze arba (iii) smūgine į veną suleista 5 000 TV heparino doze, po to taikant nuolatinę heparino infuziją (siekiama, kad DATL būtų 55-85 sekundės). Iš viso tyrimo metu į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 900 pacientų ir visi jie buvo gydyti. Be to, visi pacientai vartojo varfarino natrio druskos (dozė koreguota pagal protrombino laiką, siekiama, kad TNS būtų 2,0-3,0), toks gydymas buvo pradėtas 72 valandų laikotarpiu iki gydymo enoksaparino natrio druska arba įprastinio gydymo heparinu pradžios ir tęstas 90 dienų. Gydymas enoksaparino natrio druska arba įprastinis gydymas heparinu tęstas ne trumpiau kaip 5 dienas bei tol, kol buvo pasiektas tikslinis varfarino natrio druskos poveikis, vertinant TNS. Abi gydymo enoksaparino natrio druska schemos buvo ekvivalentiškos įprastiniam gydymui heparinu, vertinant pasikartojančios venų tromboembolijos (GVT ir (arba) PE) riziką. Veiksmingumo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

	Enoksaparino natrio druska 150 TV/kg (1,5 mg/kg) kartą per parą po oda n (%)	Enoksaparino natrio druska 100 TV/kg (1 mg/kg) du kartus per parą po oda n (%)	Heparinas pagal DATL koreguojamas intraveninis gydymas n (%)
Visi gydyti pacientai, kuriems buvo GVT (su PE arba be jos)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Visi VTE atvejai	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Visi GVT atvejai (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalinės GVT atvejai (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venų tromboembolijos reiškiniai (GVT ir (arba) PE) * Skirtumo tarp gydymo grupių 95% pasikliautiniai intervalai, vertinant visus VTE atvejus, buvo: - enoksaparino natrio druska kartą per parą, palyginti su heparinu (nuo -3,0 iki 3,5), - enoksaparino natrio druska kas 12 valandų, palyginti su heparinu (nuo -4,2 iki 1,7).			

Sunkaus kraujavimo reiškiniai atsirado 1,7% pacientų kartą per parą vartojamos 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje, 1,3% – du kartus per parą vartojamos 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozės grupėje ir 2,1% – heparino grupėje.

Nestabiliosios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be ST pakilimo gydymas

Didelio daugiacentrio tyrimo metu 3 171 pacientas, į jį įtrauktas krūtinės anginos arba miokardo infarkto be Q bangos ūminės fazės metu, buvo priskirtas atsitiktinėms imtims ir kartu su acetilsalicilo rūgštimi (kartą per parą vartojama 100-325 mg doze) kas 12 valandų po oda vartojo 100 TV/kg (1 mg/kg) kūno svorio enoksaparino natrio druskos dozę arba į veną vartojamo nefrakcionuotą hepariną (dozė koreguota pagal DATL). Pacientai turėjo būti gydomi ligoninėje ne trumpiau kaip 2 dienas ir ne ilgiau kaip 8 dienas (iki klinikinės stabilizacijos, revaskuliarizacijos procedūros arba išleidimo iš ligoninės). Pacientai turėjo būti stebimi iki 30 dienų. Enoksaparino natrio druska, palyginti su heparinu, reikšmingai sumažino kombinuotąją krūtinės anginos, miokardo infarkto ir mirties riziką, kuri 14-ąją dieną sumažėjo nuo 19,8% iki 16,6% (santykinės rizikos sumažėjimas 16,2%). Toks kombinuotojo dažnio sumažėjimas išliko po 30 dienų (nuo 23,3 iki 19,8%, santykinės rizikos sumažėjimas 15%).

Reikšmingų sunkaus kraujavimo skirtumų nebuvo, tačiau kraujavimas injekcijos po oda vietoje buvo dažnesnis.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymas

Didelio daugiacentrio klinikinio tyrimo metu 20 479 ūminio STEMI ištikti pacientai, kuriuos buvo galima gydyti fibrinolitikais, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir buvo gydomi arba į veną suleidžiant vienkartinę smūginę 3 000 TV (30 mg) enoksaparino natrio druskos dozę, iš karto po to po oda suleidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir po to kas 12 valandų po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, arba 48 valandas į veną vartojant nefrakcionuoto heparino (dozė buvo koreguojama pagal DATL). Be to, visi pacientai ne trumpiau kaip 30 dienų buvo gydomi acetilsalicilo rūgštimi. Enoksaparino natrio druskos dozavimas keistas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams. Enoksaparino natrio druskos injekcijos po oda buvo tęsiamos ne ilgiau kaip aštuonias dienas arba iki išleidimo iš ligoninės (priklausomai nuo to, kas įvykdavo anksčiau).

4 716 pacientų buvo atlikta perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI) (kartu su koduotu tiriamuoju vaistiniu preparatu papildomai skiriant antitrombozinį vaistinį preparatą). Vadinasi, enoksaparino natrio druskos vartojusiems pacientams PVAI buvo atliekama vartojant enoksaparino natrio druskos (nekeičiant gydymo) schema, patvirtinta ankstesnių tyrimų metu t. y. jeigu paskutinė

dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus mažiau kaip 8 valandoms, papildomos dozės neleista, o jeigu paskutinė enoksaparino natrio druskos dozė po oda suleista iki baliono išpūtimo likus daugiau kaip 8 valandoms, į veną leista smūginė 30 TV/kg kūno svorio (0,3 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozė.

Vartojant enoksaparino natrio druską, palyginti su nefrakcionuotu heparinu, reikšmingai sumažėjo pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties (mirties nuo bet kokios priežasties arba pakartotinio miokardo infarkto) dažnis per pirmąsias 30 dienų po atsitiktinių imčių sudarymo (9,9% enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 12,0% nefrakcionuoto heparino grupėje), santykinė rizika sumažėjo 17% ($p < 0,001$).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis, vertinant pagal veiksmingumo baigčių dažnį, pasireiškė po 48 valandų, kai 35% sumažėjo pakartotinio miokardo infarkto santykinė rizika, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu ($p < 0,001$).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai buvo stabilus visose pagrindiniuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytus pagal amžių, lytį, miokardo infarkto lokalizaciją, esantį ar nesantį cukrinį diabetą, buvusį ar nebuvusį ankstesnį miokardo infarktą, vartoto fibrinolitiko tipą ir laiką iki gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu.

Enoksaparino natrio druskos poveikis, palyginti su gydymu nefrakcionuotu heparinu, buvo statistiškai reikšmingai geresnis pacientams, kuriems perkutaninė vainikinių arterijų intervencija buvo atlikta per 30 dienų nuo atsitiktinių imčių sudarymo (santykinė rizika sumažėjo 23%), ir pacientams, kuriems buvo skirtas tik gydymas vaistiniais preparatais (santykinė rizika sumažėjo 15%, $p = 0,27$, vertinant sąveiką).

30-ąją dieną kombinuotosios vertinamosios baigties, t. y. mirties, pakartotinio miokardo infarkto ar intrakranijinio kraujavimo (bendrojo palankaus klinikinio poveikio vertinimas) dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (10,1%), palyginti su heparino grupe (12,2%), santykinė rizika sumažėjo 17% gydymo enoksaparino natrio druska naudai.

Sunkaus kraujavimo dažnis 30-ąją dieną buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,0001$) enoksaparino natrio druskos grupėje (2,1%), palyginti su heparino grupe (1,4%). Kraujavimas iš virškinimo trakto dažniau pasireiškė enoksaparino natrio druskos grupėje (0,5%), palyginti su heparino grupe (0,1%), o intrakranijinio kraujavimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (0,8% enoksaparino natrio druskos grupėje, palyginti su 0,7% heparino grupėje).

Palankus enoksaparino natrio druskos poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai pasireiškė per pirmąsias 30 dienų ir išliko 12 mėnesių stebėjimo laikotarpiu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, ciroze sergantiems pacientams (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) enoksaparino natrio druskos 4 000 TV (40 mg) dozė vartoti vartų venos trombozės profilaktikai yra saugu ir veiksminga. Būtina pastebėti, kad mokslinėje literatūroje pateikiami tyrimai gali turėti trūkumų. Enoksaparino natrio druską reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, kadangi jiems didėja kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių), be to, formalių dozės nustatymo tyrimų su ciroze sergančiais pacientais (A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios savybės

Rekomenduojamomis dozėmis vartojamo enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai po vienkartinio ir kartotinio pavartojimo į poodį ir po vienkartinio pavartojimo į veną vertinti pagal anti-Xa (daugiausia) ir anti-IIa aktyvumo plazmoje kitimą. Enoksaparino natrio druskos anti-Xa ir anti-IIa farmakokinetinio poveikio rodmenys kiekybiškai vertinti patvirtintais amidolitiniais metodais.

Absorbcija

Absoliutus po oda suleistos enoksaparino natrio druskos biologinis prieinamumas, skaičiuojant pagal anti-Xa aktyvumą, yra artimas 100%.

Gali būti vartojamos skirtingos dozės bei formos ir taikomos skirtingos dozavimo schemos. Maksimalus anti-Xa aktyvumas plazmoje atsiranda praėjus 3-5 valandoms po injekcijos po oda ir būna maždaug 0,2, 0,4, 1 ir 1,3 anti-Xa TV/ml, po oda suleidus atitinkamai vieną 2 000 TV, 4 000 TV, 100 TV/kg kūno svorio ir 150 TV/kg kūno svorio (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg kūno svorio ir 1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Į veną suleidus smūginę 3 000 TV (30 mg) dozę ir po to iš karto pradedant po oda kas 12 valandų leisti 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozes, pradinis maksimalus anti-Xa aktyvumas būna 1,16 TV/ml (n=16) ir vidutinė ekspozicija atitinka 88% pusiausvyrinio lygio. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama antrąją gydymo dieną.

Sveikiems savanoriams kartotina kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) ir 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozes, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo 2-ąją dieną ir vidutinis ekspozicijos santykis buvo maždaug 15% didesnis nei būna po vienos dozės pavartojimo. Kartotina du kartus per parą po oda leidžiant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę, pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo laikotarpiu nuo 3 iki 4 dienos, vidutinė ekspozicija buvo maždaug 65% didesnė nei būna po vienos dozės pavartojimo, vidutinis didžiausias ir mažiausias anti-Xa aktyvumas buvo atitinkamai maždaug 1,2 ir 0,52 TV/ml.

Injekcijos tūris ir didesnė kaip 100-200 mg/ml vaistinio preparato koncentracija įtakos farmakokinetikos parametrus sveikų savanorių organizme nedarė. Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetika vartojant rekomenduojamas dozes yra tiesinė. Farmakokinetiniai parametrai to paties paciento organizme ir skirtingų pacientų organizmuose svyruoja nedaug. Po oda leidžiant kartonines dozes, kaupimosi nebūna.

Suleidus enoksaparino natrio druskos po oda, anti-IIa aktyvumas plazmoje būna maždaug dešimt kartų mažesnis nei anti-Xa aktyvumas. Vidutinis didžiausias anti-IIa aktyvumas pasiekiamas po injekcijos po oda praėjus maždaug 3-4 valandoms ir būna 0,13 TV/ml ir 0,19 TV/ml, atitinkamai kartotina du kartus per parą vartojant 100 TV/kg kūno svorio (1 mg/kg kūno svorio) dozę ir kartą per parą vartojant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę.

Pasiskirstymas

Enoksaparino natrio druskos anti-Xa aktyvumo tariamasis pasiskirstymo tūris yra panašus į kraujo tūrį (maždaug 4,3 litro).

Biotransformacija

Daugiausia enoksaparino natrio druskos metabolizuojama kepenyse vykstant desulfacijai ir (arba) depolimerizacijai ir susidarant mažesnės molekulinės masės junginiams, kurių biologinis aktyvumas yra gerokai mažesnis.

Eliminacija

Enoksaparino natrio druskos klirensas yra mažas: į veną per 6 valandas infuzavus 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) dozę, vidutinis anti-Xa plazmos klirensas būna 0,74 l/val.

Eliminacija yra vienfazė, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos po oda suleidus vienkartinę dozę ir 7 valandos vartojant kartotines dozes.

Maždaug 10% veiklių fragmentų pašalinama per inkstus. Iš viso veiklių ir neveiklių fragmentų forma per inkstus pašalinama 40% pavartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, enoksaparino natrio druskos kinetikos pobūdis senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme nesiskiria nuo pobūdžio jaunesnių pacientų organizme. Vis dėlto senstant inkstų funkcija silpnėja, todėl senyvų pacientų organizme enoksaparino natrio druskos eliminacija gali būti lėtesnė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavę progresavusia ciroze sergantys pacientai buvo gydomi kartą per parą vartojama 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos doze, metu maksimalaus anti-Xa aktyvumo sumažėjimas buvo susijęs su kepenų funkcijos sutrikimo pasunkėjimu (vertinant pagal Child-Pugh skalę). Toks pablogėjimas daugiausia buvo susijęs su ATIII kiekio sumažėjimu, sukeltu ATIII sintezės sumažėjimu pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nustatyta tiesinė priklausomybė tarp anti-Xa plazmos klirensa ir kreatinino klirensa esant pusiausvyrinei koncentracijai, tai rodo enoksaparino natrio druskos klirensa mažėjimą silpnėjant inkstų funkcijai. Jeigu yra lengvas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, anti-Xa ekspozicija, apskaičiuota pagal plotą po koncentracijos kreivę (AUC), esant pusiausvyrinei koncentracijai, nežymiai padidėja. Jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 4 000 TV (40 mg) dozę, AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai) padidėja reikšmingai (vidutiniškai 65%) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hemodializė

Gauta duomenų, kad enoksaparino natrio druskos farmakokinetikos parametrai yra panašūs į nustatytus kontrolinėje populiacijoje, tačiau po vienkartinės 25 TV, 50 TV ar 100 TV/kg kūno svorio (0,25 mg, 0,50 mg ar 1 mg/kg kūno svorio) dozės suleidimo į veną AUC buvo du kartus didesnis, palyginti su kontroliniais rodmenimis.

Kūno svoris

Nutukusiems sveikiems savanoriams (KMI – 30-48 kg/m²) kartotinai kartą per parą po oda leidžiant 150 TV/kg kūno svorio (1,5 mg/kg kūno svorio) enoksaparino natrio druskos dozę, nustatytas nežymiai didesnis vidutinis anti-Xa aktyvumo AUC (esant pusiausvyrinei koncentracijai), palyginti su nenutukusiais kontrolinės grupės asmenimis, tačiau didžiausias anti-Xa aktyvumas plazmoje nepadidėjo. Vaistinių preparatų leidžiant po oda nutukusiems pacientams, pagal kūno svorį koreguotas klirensas būna mažesnis.

Po oda leidžiant pagal kūno svorį nekoreguotą enoksaparino natrio druskos dozę, po vienkartinės 4 000 TV (40 mg) dozės pavartojimo po oda anti-Xa ekspozicija buvo 52% didesnė mažai sveriančioms moterims (kūno svoris < 45 kg) ir 27% didesnė mažai sveriantiems vyrams (kūno svoris < 57 kg), palyginti su normalaus kūno svorio kontrolinių tiriamųjų rodmenimis (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Farmakokinetinės sąveikos tarp kartu vartojamų enoksaparino natrio druskos ir trombolitikų nenustatyta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

13 savaičių trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei šunimis (po oda buvo leidžiama 15 mg/kg kūno svorio paros dozė) ir 26 savaites trukusio toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis bei beždžionėmis (po oda bei į veną buvo leidžiama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė) metu enoksaparino natrio druskos nepageidaujamo poveikio, išskyrus koaguliacijos slopinimą, nepasireiškė.

Enoksaparino natrio druska nesukėlė mutageninio poveikio tyrimų *in vitro* (įskaitant Ames tyrimą ir pelių limfominių ląstelių mutacijos perdavimo tyrimą) metu bei klastogeninio poveikio žmonių limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų chromosomų aberacijos tyrimo *in vivo* metu.

Tyrimų su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis metu po oda leidžiama iki 30 mg/kg kūno svorio enoksaparino natrio druskos paros dozė teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaisiui nesukėlė. Po oda vartota enoksaparino natrio druska (paros dozės iki 20 mg/kg kūno svorio) poveikio žiurkių patinų bei patelių vaisingumui bei dauginimosi funkcijai nesukėlė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.2 Nesuderinamumas

Injekcija po oda

Maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.3 Tinkamumo laikas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS: [Irašyti nacionalinius duomenis]

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

[Irašyti nacionalinius duomenis]

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM mm}

{MMMM mm dd}

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 2 000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 4 000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 6 000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 8 000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 12 000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas

Enoxaparinum

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte (0,2 ml) yra 2 000 TV (20 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename užpildytame švirkšte (0,4 ml) yra 4 000 TV (40 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename užpildytame švirkšte (0,6 ml) yra 6 000 TV (60 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename užpildytame švirkšte (0,8 ml) yra 8 000 TV (80 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename užpildytame švirkšte (0,8 ml) yra 12 000 TV (120 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename užpildytame švirkšte (1 ml) yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename užpildytame švirkšte (1 ml) yra 15 000 TV (150 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Irašyti nacionalinius duomenis]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 2 000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 4 000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 6 000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 8 000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 12 000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VARTOJIMO METODAS

s.c./i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS**4. SERIJOS NUMERIS****5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)****6. KITA**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**AMPULĖS DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje ampulėje (1 ml) yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparinio natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda, leisti į veną.

Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
AMPULĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VARTOJIMO METODAS

s.c./i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOZIO FLAKONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 100 000 TV (1 000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone (3 ml) yra 30 000 TV (300 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename flakone (5 ml) yra 50 000 TV (500 mg) enoksaparino natrio druskos.
Viename flakone (10 ml) yra 100 000 TV (1 000 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda, leisti į veną.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**DAUGIADOZIAI FLAKONAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 100 000 TV (1 000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VARTOJIMO METODAS

s.c./i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS**4. SERIJOS NUMERIS****5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**10 000TV/10 ml (100 mg/10 ml) FLAKONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/10 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone (10 ml) yra 10 000 TV (100 mg) enoksaparino natrio druskos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Naudoti ne kūne (dializės apytakoje).

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**10 000TV/10 ml (100 mg/10 ml) FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/10 ml injekcinis tirpalas
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoxaparinum

2. VARTOJIMO METODAS

Naudoti ne kūne.

3. TINKAMUMO LAIKAS**4. SERIJOS NUMERIS****5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**ŠVIRKŠTIKLIO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 x 4 000 TV (10 x 40 mg) švirkštiklis

Enoxaparinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 švirkštiklyje yra 3 ml enoksaparino natrio druskos, tai atitinka 10 vienkartinių 4 000 TV (40 mg) dozių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Irašyti nacionalinius duomenis]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

LEVONOX 10 x 4 000 TV (10 x 40 mg) švirkštiklis

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTIKLIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 x 4 000 TV (10 x 40 mg) švirkštiklis

Enoxaparinum

2. VARTOJIMO METODAS

s.c.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

1. Pavartota ...
... val.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

D

↑

↓

K

[Irašyti nacionalinius duomenis]

PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 2 000 TV (20 mg)/0,2 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 4 000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 6 000 TV (60 mg)/0,6 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 8 000 TV (80 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/1 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 30 000 TV (300 mg)/3 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 50 000 TV (500 mg)/5 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 100 000 TV (1 000 mg)/10 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 12 000 TV (120 mg)/0,8 ml injekcinis tirpalas
LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 15 000 TV (150 mg)/1 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoksaparino natrio druska (*Enoxaparinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
3. Kaip vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kam jis vartojamas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos enoksaparino natrio druska, kuri yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH).

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) veikia dviem būdais.

- 1) Sustabdo esamų kraujo krešulių didėjimą. Tai padeda organizmui juos suskaidyti ir apsaugoti nuo sukeliama žalingo poveikio.
- 2) Neleidžia krešuliams susidaryti kraujyje.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gali būti vartojamas nurodytais atvejais.

- Gydyti nuo kraujyje susidariusių krešulių.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo šiais atvejais:
 - o prieš operaciją ir po jos;
 - o kai sergate ūmine liga ir tam tikru laikotarpiu apribojamas gebėjimas judėti;
 - o kai sergate nestabiliąja krūtinės angina (yra būklė, kai širdis nepakankamai aprūpinama krauju);
 - o po širdies priepuolio.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo dializės aparato (naudojamo sunkiomis inkstų ligomis sergantiems žmonėms) vamzdeliuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartoti negalima:

- jeigu yra alergija enoksaparinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas, kvėpavimo arba rijimo pasunkėjimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas;
- jeigu yra alergija heparinui arba kitiems mažos molekulinės masės heparinams, pvz., nadroparinui, tinzaparinui arba dalteparinui;
- jeigu paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius (tokia reakcija yra vadinama heparino sukelta trombocitopenija) arba kraujyje yra antikūnų prieš enoksapariną;
- jeigu yra stiprus kraujavimas arba būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa arba neseniai atlikta smegenų ar akių operacija), įskaitant neseniai pasireiškusių kraujavimo sukeltą insultą;
- jeigu LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojate gydymui nuo kraujyje susidariusių krešulių ir 24 valandų laikotarpiu planuojama sukelti spinalinę ar epidurinę anesteziją arba atlikti juosmeninę punkciją.

Daugiadoziai flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio:

- jeigu pacientas yra neišnešiotas kūdikis arba naujagimis iki 1 mėnesio, nes gali pasireikšti sunkus toksinis poveikis, įskaitant nenormalų kvėpavimą (vadinamąjį žiopčiojimo sindromą).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kitų mažos molekulinės masės heparinų grupei priklausančių vaistų negalima keisti vienu kitais, kadangi jie nėra visiškai tokie patys ir skiriasi jų aktyvumas bei vartojimo instrukcijos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), jeigu:

- kada nors buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo trombocitų kiekis;
- Jums bus atliekama spinalinė arba epidurinė anestezija, arba juosmeninė punkcija (žr. „Operacijos ir anestezijos“. Tarp šių procedūrų ir LOVENOX vartojimo turi būti padaryta pertrauka;
- yra protezuoti širdies vožtuvai;
- yra endokarditas (vidinio širdies sluoksnio infekcinis uždegimas);
- yra buvusi skrandžio opa;
- neseniai buvo ištikęs insultas;
- yra didelis kraujospūdis;
- sergate cukriniu diabetu arba yra jo sukeltų akių kraujagyslių sutrikimų (vadinamoji diabetinė retinopatija);
- neseniai buvo atlikta akių ar smegenų operacija;
- esate senyvas (vyresnis kaip 65 metų) ir ypač jeigu esate vyresnis kaip 75 metų;
- yra inkstų funkcijos sutrikimų;
- yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- kūno svoris yra per mažas ar per didelis;
- kalio kiekis kraujyje yra didelis (tai galima patikrinti kraujo tyrimu);
- vartojate vaistų, galinčių daryti įtaką kraujavimui (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir LOVENOX (ir susiję pavadinimai)“).

Prieš gydymo šiuo vaistu pradžia Jums galėjo būti atliktas kraujo tyrimas, be to, jis gali būti reguliariai atliekamas gydymo metu; toks tyrimas yra skirtas krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiui ir kalio kiekiui kraujyje nustatyti.

Kiti vaistai ir LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Varfarino, vartojamo kraujui skystinti.
- Aspirino (dar vadinamo acetilsalicilo rūgštimi arba ASR), klopidogrelio ar kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (taip pat žr. 3 skyriaus poskyrį „Kraujo krešėjimą slopinančio vaisto keitimas“).
- Injekcinio dekstrano, vartojamo kaip kraujo pakaitalas.
- Ibuprofeno, diklofenako, ketorolako ar kitų vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir vartojamų skausmui malšinti ir patinimui mažinti sergant artritu ir esant kitoms būklėms.
- Prednizolono, deksametazono ar kitų vaistų, skirtų astmai, reumatoidiniam artritui ir kitoms būklėms gydyti.
- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, pvz., kalio druskų, šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, kai kurių vaistų nuo širdies sutrikimų.

Operacijos ir anestezijos

Jeigu Jums ketinama atlikti stuburo punkciją ar operaciją, kurios metu bus taikoma epidurinė ar spinalinė anestezija, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate LOVENOX (ir susiję pavadinimai). Žr. „LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartoti negalima“. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių stuburo problemų arba kada nors buvo atlikta stuburo operacija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia ir Jums yra protezuotas širdies vožtuvas, gali būti padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate maitinti krūtimi, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Daugiadoziai flakonai, kuriuose yra benzilo alkoholio

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra benzilo alkoholio

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra benzilo alkoholio [benzilo alkoholio kiekis – įrašyti nacionalinius duomenis], kuris yra konservantas. Vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir alerginių reakcijų. Negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams iki 1 mėnesio, nes gali pasireikšti sunkių toksinių reakcijų, įskaitant nenormalų kvėpavimą.

LOVENOX vaisto formų, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio, nerekomenduojama vartoti nėščioms moterims.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas užrašytų Jūsų vartojamo vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

3. Kaip vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant šį vaistą

- Paprastai LOVENOX (ir susiję pavadinimai) suleidžia gydytojas arba slaugytojas, kadangi tai injekcinis vaistas.
- Išleidus Jus į namus, gali reikėti ir toliau vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir patiems jį susileisti (žr. toliau pateiktas instrukcijas, kaip tai padaryti).

- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) paprastai leidžiamas po oda (į poodį).
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gali būti leidžiamas į veną po tam tikro tipo širdies priepuolio arba operacijos.
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) galima suleisti į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) negalima leisti į raumenis.

Kiek vaisto Jums bus paskirta

- Gydytojas nuspręs, kiek LOVENOX (ir susiję pavadinimai) Jums skirti. Dozė priklausys nuo priežasties, dėl kurios šis vaistas yra vartojamas.
 - Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimų, Jums gali būti skirta mažesnė LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
1. Gydytas nuo kraujyje susidariusių krešulių
 - Įprastinė dozė yra po 150 TV (1,5 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio kartą per parą arba 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio du kartus per parą.
 - Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.

2. Krešulių susidarymo kraujyje slopinimas toliau išvardytomis situacijomis

❖ *Operacija ar laikotarpis, kai dėl ligos apribojama galimybė judėti*

- Dozė priklausys nuo to, kokia yra krešulio atsiradimo rizika. Jums kasdien bus leidžiama 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
- Jeigu Jums bus atliekama operacija, pirmą dozę paprastai yra suleidžiama iki operacijos likus 2 valandoms arba 12 valandų.
- Jeigu Jūsų gebėjimas judėti yra apribotas dėl ligos, paprastai kasdien leidžiama 4 000 TV (40 mg) LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
- Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.

❖ *Būklė po širdies priepuolio*

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) galima vartoti dviem širdies priepuolio tipams gydyti: vadinamajam STEMI (miokardo infarktui su ST segmento pakilimu) ir ne STEMI (NSTEMI). Skirta LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė priklausys nuo Jūsų amžiaus ir Jus ištikusio širdies priepuolio tipo.

NSTEMI tipo širdies priepuolis:

- Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir aspirino (acetilsalicilo rūgšties).
- Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate jaunesni kaip 75 metų:

- Į veną bus suleista pradinė 3 000 TV (30 mg) LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
- Tuo pat metu bus pradėta LOVENOX (ir susiję pavadinimai) leisti po oda (į poodį). Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir aspirino (acetilsalicilo rūgšties).
- Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.

STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate 75 metų arba vyresni:

- Įprastinė dozė yra 75 TV (0,75 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
- Didžiausia LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė, kuri gali būti suleista pirmųjų dviejų injekcijų metu, yra 7500 TV (75 mg).
- Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.

Pacientai, kuriems atliekama vadinamoji perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)
Gydytojas, atsižvelgdamas į paskutinės LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozės suleidimo laiką, gali nuspręsti prieš PVAI procedūrą skirti papildomą LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę. Ji bus suleista į veną.

3. Kraujo krešulių susidarymo dializės aparate slopinimas

- Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio.
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) suleidžiamas į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje. Tokios dozės paprastai pakanka 4 valandų seansui. Vis dėlto gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą 50-100 TV (0,5-1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio dozę, jeigu reikia.

Užpildyto švirkšto PL: Švirkšto naudojimo instrukcijos [Įrašyti nacionalinius duomenis]

Kraujo krešėjimą slopinančio vaisto keitimas

- *Kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) vartojimo vietoj LOVENOX (ir susiję pavadinimai) pradėjimas*
Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada nutraukti LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą.
- *LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimo vietoj kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) pradėjimas*
Nutraukite vitamino K antagonistų vartojimą. Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada pradėti LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą.
- *Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimo vietoj LOVENOX (ir susiję pavadinimai) pradėjimas*
Nutraukite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą. Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimą pradėkite iki numatyto kitos injekcijos laiko likus 0-2 valandoms ir po to vartojimą tęskite kaip įprasta.
- *LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimo vietoj tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų pradėjimas*
Nutraukite tiesioginio poveikio geriamojo kraują skystinančio vaisto vartojimą. Nepradėkite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimo tol, kol po paskutiniosios geriamojo kraują skystinančio vaisto dozės pavartojimo nepraeis 12 valandų.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Ką daryti pavartojus per didelę LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę?

Jeigu manote, kad pavartojote per didelę ar per mažą LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu neatsirado jokių sutrikimų požymių. Jeigu vaikas atsitiktinai susileido arba nurijo LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nedelsdami vežkite jį į ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu pamiršote susileisti vaisto dozę, susileiskite ją, kai tik prisiminsite. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dienoraščio pildymas Jums padės nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Svarbu, kad Jūs tęstumėte LOVENOX (ir susiję pavadinimai) injekcijas tol, kol gydytojas nuspręs jo vartojimą nutraukti. Jeigu nutrauksite vaisto vartojimą, gali susidaryti kraujo krešulys, kuris gali būti labai pavojingas.

4. Galimas šalutinis poveikis

LOVENOX (ir susiję pavadinimai), kaip ir kiti panašūs vaistai (vaistai, slopinantys kraujo krešėjimą), gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškia bet koks kraujavimas, kuris nesustoja savaime, arba jeigu atsiranda stipraus kraujavimo požymių (didelis silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas ar neaiškios priežasties sukeltas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti atidžiau Jus stebėti arba pakeisti vartojamą vaistą.

Nutraukite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu atsiranda bet kokių sunkios alerginės reakcijos požymių (tokių kaip kvėpavimo pasunkėjimas ir lūpų, burnos, gerklės ar akių patinimas).

Toliau išvardytais atvejais nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

- Jeigu atsiranda bet kokių kraujagyslių užsikimšimo krešulių požymių, pvz.:
 - vienos kojos mėšlungio pobūdžio skausmas, karštis ar patinimas (tai yra giliųjų venų trombozės simptomai);
 - dusulys, krūtinės skausmas, alpulys ar kraujo atkosėjimas (tai yra plaučių embolijos simptomai).
- Jeigu atsiranda išbėrimas poodinėmis tamsiai raudonomis dėmėmis, neišnykstančiomis jas paspaudus.

Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų trombocitų skaičių.

Bendrasio galimo šalutinio poveikio sąrašas

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Lengviau nei įprasta atsirandančios kraujosruvos. Tokio poveikio priežastis gali būti kraujo sutrikimas (mažas trombocitų skaičius).
- Rausvos odos dėmės. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) injekcijos vietoje.
- Odos išbėrimas (ruplės, dilgėlinė).
- Niežtinti raudona oda.
- Kraujosruvos ar skausmas injekcijos vietoje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Didelis trombocitų skaičius kraujyje.
- Galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Staiga atsiradęs stiprus galvos skausmas. Tai gali būti kraujavimo į smegenis požymis.
- Tempimo ar patinimo pojūtis skrandyje. Tokį poveikį gali sukelti kraujavimas į skrandį.
- Didelis, raudonas, netaisyklingos formos odos pažeidimas su pūslelėmis arba be jų.
- Odos dirginimas (lokalus dirginimas).
- Odos arba akių pageltimas ir šlapimo patamsėjimas. Tokį poveikį gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Sunki alerginė reakcija. Galimi požymiai yra išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas.
- Kalio kiekio kraujyje padidėjimas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas žmonėms, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų arba kurie serga cukriniu diabetu. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Eozinofilų skaičiaus padidėjimas kraujyje. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Plaukų slinkimas.
- Osteoporozė (būklė, kai kaulai yra labiau linkę lūžti) po ilgalaikio vartojimo.
- Dilgčiojimas, tirpimas ir raumenų silpnumas (ypač apatinėje kūno dalyje) atlikus juosmeninę punkciją arba sukėlus spinalinę anesteziją.
- Šlapinimosi arba tuštinimosi kontrolės sutrikimas (negalėjimas kontroliuoti, kada eiti į tualetą).
- Sukietėjimų arba gumbų atsiradimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.* Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus {matomų gedimo požymių aprašymas}, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enoksaparino natrio druska.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Registruotojas ir gamintojas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis] *[Kreipimosi procedūrai]*

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

Šis vaistinis preparatas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:

Valstybės narės pavadinimas – Vaistinio preparato pavadinimas

Valstybės narės pavadinimas – Vaistinio preparato pavadinimas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis] [*Kreipimosi procedūrai, kai reikia*]

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/10 ml injekcinis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoksaparino natrio druska (*Enoxaparinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
3. Kaip vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kam jis vartojamas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos enoksaparino natrio druska, kuri yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH).

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) veikia dviem būdais.

- 3) Sustabdo esamų kraujo krešulių didėjimą. Tai padeda organizmui juos suskaidyti ir apsaugoti nuo sukeliama žalingo poveikio.
- 4) Neleidžia krešuliams susidaryti kraujyje.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 000 TV (100 mg)/10 ml injekcinis tirpalas vartojamas apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo dializės aparato (naudojamo sunkiomis inkstų ligomis sergantiems žmonėms) vamzdeliuose.

2. Kas žinotina prieš vartojant LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartoti negalima:

- jeigu yra alergija enoksaparino natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas, kvėpavimo arba rijimo pasunkėjimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas;
- jeigu yra alergija heparinui arba kitiems mažos molekulinės masės heparinams, pvz., nadroparinui, tinzaparinui arba dalteparinui;
- jeigu paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius (tokia reakcija yra vadinama heparino sukelta trombocitopenija) arba kraujyje yra antikūnų prieš enoksapariną;
- jeigu yra stiprus kraujavimas arba būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa arba neseniai atlikta smegenų ar akių operacija), įskaitant neseniai pasireiškusių kraujavimo sukeltą insultą;

- jeigu LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojate gydymui nuo kraujyje susidariusių krešulių ir 24 valandų laikotarpiu planuojama sukelti spinalinę ar epidurinę anesteziją arba atlikti juosmeninę punkciją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kitų MMMH grupei priklausančių vaistų negalima keisti vienu kitais, kadangi jie nėra visiškai tokie patys ir skiriasi jų aktyvumas bei vartojimo instrukcijos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), jeigu:

- kada nors buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo trombocitų kiekis;
- Jums bus atliekama spinalinė arba epidurinė anestezija, arba juosmeninė punkcija (žr. „Operacijos ir anestezijos“. Tarp šių procedūrų ir LOVENOX vartojimo turi būti padaryta pertrauka;
- yra protezuoti širdies vožtuvai;
- yra endokarditas (vidinio širdies sluoksnio infekcinis uždegimas);
- yra buvusi skrandžio opa;
- neseniai buvo ištikęs insultas;
- yra didelis kraujospūdis;
- sergate cukriniu diabetu arba yra jo sukeltų akių kraujagyslių sutrikimų (vadinamoji diabetinė retinopatija);
- neseniai buvo atlikta akių ar smegenų operacija;
- esate senyvas (vyresnis kaip 65 metų) ir ypač jeigu esate vyresnis kaip 75 metų;
- yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- kūno svoris yra per mažas ar per didelis;
- kalio kiekis kraujyje yra didelis (tai galima patikrinti kraujo tyrimu);
- vartojate vaistų, galinčių daryti įtaką kraujavimui (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir LOVENOX (ir susiję pavadinimai)“).

Prieš gydymo šiuo vaistu pradžia Jums galėjo būti atliktas kraujo tyrimas, be to, jis gali būti reguliariai atliekamas gydymo metu; toks tyrimas yra skirtas krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiui ir kalio kiekiui kraujyje nustatyti.

Kiti vaistai ir LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Varfarino, vartojamo kraujui skystinti.
- Aspirino (dar vadinamo acetilsalicilo rūgštimi arba ASR), klopido grelio ar kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo.
- Injekcinio dekstrano, vartojamo kaip kraujo pakaitalas.
- Ibuprofeno, diklofenako, ketorolako ar kitų vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir vartojamų skausmui malšinti ir patinimui mažinti sergant artritu ir esant kitoms būklėms.
- Prednizolono, deksametazono ar kitų vaistų, skirtų astmai, reumatoidiniam artritui ir kitoms būklėms gydyti.
- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, pvz., kalio druskų, šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, kai kurių vaistų nuo širdies sutrikimų.

Operacijos ir anestezijos

Jeigu Jums ketinama atlikti stuburo punkciją ar operaciją, kurios metu bus taikoma epidurinė ar spinalinė anestezija, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate LOVENOX (ir susiję pavadinimai). Žr. „LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartoti negalima“. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių stuburo problemų arba kada nors buvo atlikta stuburo operacija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia ir Jums yra protezuotas širdies vožtuvas, gali būti padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate maitinti krūtimi, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas užrašytų Jūsų vartojamo vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

3. Kaip vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant šį vaistą

- Paprastai LOVENOX (ir susiję pavadinimai) suleidžia gydytojas arba slaugytojas, kadangi tai injekcinis vaistas.
- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) galima suleisti į iš organizmo išeinantį vamzdelį (arterinę atšaką) dializės seanso pradžioje.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) negalima leisti į raumenis.

Kiek vaisto Jums bus paskirta

Gydytojas nuspręs, kiek LOVENOX (ir susiję pavadinimai) Jums skirti.

Įprastinė dozė 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio.

Tokios dozės paprastai pakanka 4 valandų seansui. Vis dėlto gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą 50-100 TV (0,5-1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio dozę, jeigu reikia.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Ką daryti pavartojus per didelę LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę?

Jeigu manote, kad pavartojote per didelę ar per mažą LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu neatsirado jokių sutrikimų požymių. Jeigu vaikas atsitiktinai susileido arba nurijo LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nedelsdami vežkite jį į ligoninės skubios pagalbos skyrių.

4. Galimas šalutinis poveikis

LOVENOX (ir susiję pavadinimai), kaip ir kiti panašūs vaistai (vaistai, slopinantys kraujo krešėjimą), gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškia bet koks kraujavimas, kuris nesustoja savaime, arba jeigu atsiranda stipraus kraujavimo požymių (didelis silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas ar neaiškios priežasties sukeltas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti atidžiau Jus stebėti arba pakeisti vartojamą vaistą.

Nutraukite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu atsiranda bet kokių sunkios alerginės reakcijos požymių (tokių kaip kvėpavimo pasunkėjimas ir lūpų, burnos, gerklės ar akių patinimas).

Toliau išvardytais atvejais nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

- Jeigu atsiranda bet kokių kraujagyslių užsikimšimo krešulių požymių, pvz.:
 - vienos kojos mėšlungio pobūdžio skausmas, karštis ar patinimas (tai yra giliųjų venų trombozės simptomai);
 - dusulys, krūtinės skausmas, alpuls ar kraujo atkosėjimas (tai yra plaučių embolijos simptomai).
- Jeigu atsiranda išbėrimas poodinėmis tamsiai raudonomis dėmėmis, neišnykstančiomis jas paspaudus.

Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų trombocitų skaičių.

Bendrasis galimo šalutinio poveikio sąrašas

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Lengviau nei įprasta atsirandančios kraujosruvos. Tokio poveikio priežastis gali būti kraujo sutrikimas (mažas trombocitų skaičius).
- Rausvos odos dėmės. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) injekcijos vietoje.
- Odos išbėrimas (ruplės, dilgėlinė).
- Niežtinti raudona oda.
- Kraujosruvos ar skausmas injekcijos vietoje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Didelis trombocitų skaičius kraujyje.
- Galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Staiga atsiradęs stiprus galvos skausmas. Tai gali būti kraujavimo į smegenis požymis.
- Tempimo ar patinimo pojūtis skrandyje. Tokį poveikį gali sukelti kraujavimas į skrandį.
- Didelis, raudonas, netaisyklingos formos odos pažeidimas su pūslėmis arba be jų.
- Odos dirginimas (lokalus dirginimas).
- Odos arba akių pageltimas ir šlapimo patamsėjimas. Tokį poveikį gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Sunki alerginė reakcija. Galimi požymiai yra išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas.
- Kalio kiekio kraujyje padidėjimas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas žmonėms, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų arba kurie serga cukriniu diabetu. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Eozinofilų skaičiaus padidėjimas kraujyje. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Plaukų slinkimas.
- Osteoporozė (būklė, kai kaulai yra labiau linkę lūžti) po ilgalaikio vartojimo.
- Dilgčiojimas, tirpimas ir raumenų silpnumas (ypač apatinėje kūno dalyje) atlikus juosmeninę punkciją arba sukėlus spinalinę anesteziją.
- Šlapinimosi arba tuštinimosi kontrolės sutrikimas (negalėjimas kontroliuoti, kada eiti į tualetą).
- Sukietėjimų arba gumbų atsiradimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.* Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. **Kaip laikyti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus {matomų gedimo požymių aprašymas}, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enoksaparino natrio druska.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Registruotojas ir gamintojas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis] *[Kreipimosi procedūrai]*

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

Šis vaistinis preparatas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:

Valstybės narės pavadinimas – Vaistinio preparato pavadinimas

Valstybės narės pavadinimas – Vaistinio preparato pavadinimas

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis] *[Kreipimosi procedūrai, kai reikia]*

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) 10 x 4 000 TV (10 x 40 mg) dozių injekcinio tirpalo švirkštiklyje

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Enoksaparino natrio druska (*Enoxaparinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
3. Kaip vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kam jis vartojamas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos enoksaparino natrio druska, kuri yra mažos molekulinės masės heparinas (MMMH).

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) veikia dviem būdais.

- 5) Sustabdo esamų kraujo krešulių didėjimą. Tai padeda organizmui juos suskaidyti ir apsaugoti nuo sukeliama žalingo poveikio.
- 6) Neleidžia krešuliams susidaryti kraujyje.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) švirkštiklyje gali būti vartojamas nurodytais atvejais.

- Gydyti nuo kraujyje susidariusių krešulių.
- Apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo šiais atvejais:
 - o prieš operaciją ir po jos;
 - o kai sergate ūmine liga ir tam tikru laikotarpiu apribojamas gebėjimas judėti;
 - o kai sergate nestabiliąja krūtinės angina (yra būklė, kai širdis nepakankamai aprūpinama krauju);
 - o po širdies priepuolio.

2. Kas žinotina prieš vartojant LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartoti negalima:

- jeigu yra alergija enoksaparino natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas, kvėpavimo arba rijimo pasunkėjimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas;
- jeigu yra alergija heparinui arba kitiems mažos molekulinės masės heparinams, pvz., nadroparinui, tinzaparinui arba dalteparinui;

- jeigu paskutiniųjų 100 dienų laikotarpiu buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius (tokia reakcija yra vadinama heparino sukelta trombocitopenija) arba kraujyje yra antikūnų prieš enoksapariną;
- jeigu yra stiprus kraujavimas arba būklė, kai yra didelė kraujavimo rizika (pvz., skrandžio opa arba neseniai atlikta smegenų ar akių operacija), įskaitant neseniai pasireiškusių kraujavimo sukeltą insultą;
- jeigu LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojate gydymui nuo kraujyje susidariusių krešulių ir 24 valandų laikotarpiu planuojama sukelti spinalinę ar epidurinę anesteziją arba atlikti juosmeninę punkciją;
- jeigu pacientas yra neišnešiotas kūdikis arba naujagimis iki 1 mėnesio, nes gali pasireikšti sunkus toksinis poveikis, įskaitant nenormalų kvėpavimą (vadinamąjį žiopčiojimo sindromą).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir kitų mažos molekulinės masės heparinų grupei priklausančių vaistų negalima keisti vienu kitais, kadangi jie nėra visiškai tokie patys ir skiriasi jų aktyvumas bei vartojimo instrukcijos.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), jeigu:

- kada nors buvo pasireiškusi reakcija į hepariną, dėl kurios labai sumažėjo trombocitų kiekis;
- Jums bus atliekama spinalinė arba epidurinė anestezija, arba juosmeninė punkcija (žr. „Operacijos ir anestezijos“. Tarp šių procedūrų ir LOVENOX vartojimo turi būti padaryta pertrauka;
- yra protezuoti širdies vožtuvai;
- yra buvusi skrandžio opa;
- yra endokarditas (vidinio širdies sluoksnio infekcinis uždegimas);
- neseniai buvo ištikęs insultas;
- yra didelis kraujospūdis;
- sergate cukriniu diabetu arba yra jo sukeltų akių kraujagyslių sutrikimų (vadinamoji diabetinė retinopatija);
- neseniai buvo atlikta akių ar smegenų operacija;
- esate senyvas (vyresnis kaip 65 metų) ir ypač jeigu esate vyresnis kaip 75 metų;
- yra inkstų funkcijos sutrikimų;
- yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- kūno svoris yra per mažas ar per didelis;
- kalio kiekis kraujyje yra didelis (tai galima patikrinti kraujo tyrimu);
- vartojate vaistų, galinčių daryti įtaką kraujavimui (žr. toliau esantį skyrių „Kiti vaistai ir LOVENOX (ir susiję pavadinimai)“).

Prieš gydymo šiuo vaistu pradžią Jums galėjo būti atliktas kraujo tyrimas, be to, jis gali būti reguliariai atliekamas gydymo metu; toks tyrimas yra skirtas krešėjime dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiui ir kalio kiekiui kraujyje nustatyti.

Kiti vaistai ir LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Varfarino, vartojamo kraujui skystinti.
- Aspirino (dar vadinamo acetilsalicilo rūgštimi arba ASR), klopidogrelis ar kitų vaistų, apsaugančių nuo kraujo krešulių susidarymo (taip pat žr. 3 skyriaus poskyrį „Kraujo krešėjimą slopinančio vaisto keitimas“).
- Injekcinio dekstrano, vartojamo kaip kraujo pakaitalas.
- Ibuprofeno, diklofenako, ketorolako ar kitų vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ir vartojamų skausmui malšinti ir patinimui mažinti sergant artritu ir esant kitoms būklėms.
- Prednizolono, deksametazono ar kitų vaistų, skirtų astmai, reumatoidiniam artritui ir kitoms būklėms gydyti.

- Kalio kiekį kraujyje didinančių vaistų, pvz., kalio druskų, šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų, kai kurių vaistų nuo širdies sutrikimų.

Operacijos ir anestezijos

Jeigu Jums ketinama atlikti stuburo punkciją ar operaciją, kurios metu bus taikoma epidurinė ar spinalinė anestezija, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate LOVENOX (ir susiję pavadinimai). Žr. „LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartoti negalima“. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių stuburo problemų arba kada nors buvo atlikta stuburo operacija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia ir Jums yra protezuotas širdies vožtuvas, gali būti padidėjusi kraujo krešulių susidarymo rizika. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate maitinti krūtimi, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra benzilo alkoholio

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtyje yra benzilo alkoholio [benzilo alkoholio kiekis – įrašyti nacionalinius duomenis], kuris yra konservantas. Vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir alerginių reakcijų. Negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams iki 1 mėnesio, nes gali pasireikšti sunkių toksinių reakcijų, įskaitant nenormalų kvėpavimą.

LOVENOX vaisto formų, kurių sudėtyje yra benzilo alkoholio, nerekomenduojama vartoti nėščioms moterims.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Rekomenduojama, kad sveikatos priežiūros specialistas užrašytų Jūsų vartojamo vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

3. Kaip vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant šį vaistą

- LOVENOX (ir susiję pavadinimai) paprastai leidžiamas po oda (į poodį).
- Išleidus Jus į namus, gali reikėti ir toliau vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai) ir patiems jį susileisti (žr. toliau pateiktas instrukcijas, kaip tai padaryti).

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) negalima leisti į raumenis.

Kiek vaisto Jums bus paskirta

- Gydytojas nuspręs, kiek LOVENOX (ir susiję pavadinimai) Jums skirti. Dozė priklausys nuo priežasties, dėl kurios šis vaistas yra vartojamas.
 - Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimų, Jums gali būti skirta mažesnė LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
1. Gydytas nuo kraujyje susidariusių krešulių
 - Įprastinė dozė yra po 150 TV (1,5 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio kartą per parą arba 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio du kartus per parą.
 - Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.

2. Krešulių susidarymo kraujyje slopinimas toliau išvardytomis situacijomis
 - ❖ *Operacija ar laikotarpis, kai dėl ligos apribojama galimybė judėti*
 - Dozė priklausys nuo to, kokia yra krešulio atsiradimo rizika. Jums kasdien bus leidžiama 2 000 TV (20 mg) arba 4 000 TV (40 mg) LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
 - Jeigu Jums bus atliekama operacija, pirma dozė paprastai yra suleidžiama iki operacijos likus 2 valandoms arba 12 valandų.
 - Jeigu Jūsų gebėjimas judėti yra apribotas dėl ligos, paprastai kasdien leidžiama 4 000 TV (40 mg) LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
 - Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.
 - ❖ *Būklė po širdies priepuolio*
 LOVENOX (ir susiję pavadinimai) galima vartoti dviem širdies priepuolio tipams gydyti: vadinamajam STEMI (miokardo infarktui su ST segmento pakilimu) ir ne STEMI (NSTEMI). Skirta LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė priklausys nuo Jūsų amžiaus ir Jus ištikusio širdies priepuolio tipo.

 NSTEMI tipo širdies priepuolis:
 - Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
 - Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir aspirino (acetilsalicilo rūgšties).
 - Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.
 STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate jaunesni kaip 75 metų:
 - Į veną bus suleista pradinė 3 000 TV (30 mg) LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė.
 - Tuo pat metu bus pradėta LOVENOX (ir susiję pavadinimai) leisti po oda (į poodį). Įprastinė dozė yra 100 TV (1 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
 - Paprastai gydytojas nurodo kartu vartoti ir aspirino (acetilsalicilo rūgšties).
 - Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.
 STEMI tipo širdies priepuolis, jeigu esate 75 metų arba vyresni:
 - Įprastinė dozė yra 75 TV (0,75 mg) kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio, ji leidžiama kas 12 valandų.
 - Didžiausia LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozė, kuri gali būti suleista pirmųjų dviejų injekcijų metu, yra 7500 TV (75 mg).
 - Kiek laiko reikės vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nuspręs gydytojas.
- Pacientai, kuriems atliekama vadinamoji perkutaninė vainikinių arterijų intervencija (PVAI)
 Gydytojas, atsižvelgdamas į paskutinės LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozės suleidimo laiką, gali nuspręsti prieš PVAI procedūrą skirti papildomą LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę. Ji bus suleista į veną.
- Švirkštiklio naudojimo instrukcijos [Irašyti nacionalinius duomenis]

Kraujo krešėjimą slopinančio vaisto keitimas

- *Kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) vartojimo vietoj LOVENOX (ir susiję pavadinimai) pradėjimas*
 Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada nutraukti LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą.

- *LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimo vietoj kraują skystinančių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais (pvz., varfarino) pradėjimas*
Nutraukite vitamino K antagonistų vartojimą. Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimą, vadinamą TNS, ir pagal jo rezultatus nurodys, kada pradėti LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą.
- *Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimo vietoj LOVENOX (ir susiję pavadinimai) pradėjimas*
Nutraukite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą. Tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų vartojimą pradėkite iki numatyto kitos injekcijos laiko likus 0-2 valandoms ir po to vartojimą tęskite kaip įprasta.
- *LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimo vietoj tiesioginio poveikio geriamųjų kraujo krešėjimą mažinančių vaistų pradėjimas*
Nutraukite tiesioginio poveikio geriamojo kraują skystinančio vaisto vartojimą. Nepradėkite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimo tol, kol po paskutiniosios geriamojo kraują skystinančio vaisto dozės pavartojimo nepraeis 12 valandų.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

Ką daryti pavartojus per didelę LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę?

Jeigu manote, kad pavartojote per didelę ar per mažą LOVENOX (ir susiję pavadinimai) dozę, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu neatsirado jokių sutrikimų požymių. Jeigu vaikas atsitiktinai susileido arba nurijo LOVENOX (ir susiję pavadinimai), nedelsdami vežkite jį į ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu pamiršote susileisti vaisto dozę, susileiskite ją, kai tik prisiminsite. Negalima tą pačią dieną vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dienoraščio pildymas Jums padės nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Svarbu, kad Jūs tęstumėte LOVENOX (ir susiję pavadinimai) injekcijas tol, kol gydytojas nuspręs jo vartojimą nutraukti. Jeigu nutrauksite vaisto vartojimą, gali susidaryti kraujo krešulys, kuris gali būti labai pavojingas.

4. Galimas šalutinis poveikis

LOVENOX (ir susiję pavadinimai), kaip ir kiti panašūs vaistai (vaistai, slopinantys kraujo krešėjimą), gali sukelti kraujavimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Kai kuriais atvejais kraujavimas gali nebūti akivaizdus.

Jeigu pasireiškia bet koks kraujavimas, kuris nesustoja savaime, arba jeigu atsiranda stipraus kraujavimo požymių (didelis silpnumas, nuovargis, blyškumas, svaigulys, galvos skausmas ar neaiškios priežasties sukeltas patinimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti atidžiau Jus stebėti arba pakeisti vartojamą vaistą.

Nutraukite LOVENOX (ir susiję pavadinimai) vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jeigu atsiranda bet kokių sunkios alerginės reakcijos požymių (tokių kaip kvėpavimo pasunkėjimas ir lūpų, burnos, gerklės ar akių patinimas).

Toliau išvardytais atvejais nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

- Jeigu atsiranda bet kokių kraujagyslių užsikimšimo krešulių požymių, pvz.:
 - vienos kojos mėšlungio pobūdžio skausmas, karštis ar patinimas (tai yra giliųjų venų trombozės simptomai);
 - dusulys, krūtinės skausmas, alpuls ar kraujo atkosėjimas (tai yra plaučių embolijos simptomai).
- Jeigu atsiranda išbėrimas poodinėmis tamsiai raudonomis dėmėmis, neišnykstančiomis jas paspaudus.

Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų trombocitų skaičių.

Bendrasio galimo šalutinio poveikio sąrašas

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Kraujavimas.
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Lengviau nei įprasta atsirandančios kraujosruvos. Tokio poveikio priežastis gali būti kraujo sutrikimas (mažas trombocitų skaičius).
- Rausvos odos dėmės. Didesnė tokio poveikio tikimybė yra LOVENOX (ir susiję pavadinimai) injekcijos vietoje.
- Odos išbėrimas (ruplės, dilgėlinė).
- Niežtinti raudona oda.
- Kraujosruvos ar skausmas injekcijos vietoje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Didelis trombocitų skaičius kraujyje.
- Galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Staiga atsiradęs stiprus galvos skausmas. Tai gali būti kraujavimo į smegenis požymis.
- Tempimo ar patinimo pojūtis skrandyje. Tokį poveikį gali sukelti kraujavimas į skrandį.
- Didelis, raudonas, netaisyklingos formos odos pažeidimas su pūslelėmis arba be jų.
- Odos dirginimas (lokalus dirginimas).
- Odos arba akių pageltimas ir šlapimo patamsėjimas. Tokį poveikį gali sukelti kepenų funkcijos sutrikimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Sunki alerginė reakcija. Galimi požymiai yra išbėrimas, rijimo ar kvėpavimo sutrikimas, lūpų, veido, gerklės ar liežuvio patinimas.
- Kalio kiekio kraujyje padidėjimas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas žmonėms, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimų arba kurie serga cukriniu diabetu. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Eozinofilų skaičiaus padidėjimas kraujyje. Gydytojas galės tai patikrinti atlikdamas kraujo tyrimą.
- Plaukų slinkimas.
- Osteoporozė (būklė, kai kaulai yra labiau linkę lūžti) po ilgalaikio vartojimo.
- Dilgčiojimas, tirpimas ir raumenų silpnumas (ypač apatinėje kūno dalyje) atlikus juosmeninę punkciją arba sukėlus spinalinę anesteziją.
- Šlapinimosi arba tuštinimosi kontrolės sutrikimas (negalėjimas kontroliuoti, kada eiti į tualetą).
- Sukietėjimų arba gumbų atsiradimas injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.* Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. **Kaip laikyti LOVENOX (ir susiję pavadinimai)**

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus {matomų gedimo požymių aprašymas}, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra enoksaparino natrio druska.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

LOVENOX (ir susiję pavadinimai) išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Registruotojas ir gamintojas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis] *[Kreipimosi procedūrai]*

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas:}

Šis vaistinis preparatas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:

Valstybės narės pavadinimas – Vaistinio preparato pavadinimas

Valstybės narės pavadinimas – Vaistinio preparato pavadinimas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis] *[Kreipimosi procedūrai, kai reikia]*

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje.