

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enoxaparin Becat 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Enoxaparin Becat 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Enoxaparin Becat 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Enoxaparin Becat 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Enoxaparin Becat 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 2 000 IU (vastaten 20 mg:aa) anti-Xa aktiiviteettia enoksapariinatriumia, 0.2 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 4 000 IU (vastaten 40 mg:aa) anti-Xa aktiiviteettia enoksapariinatriumia, 0.4 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 6 000 IU (vastaten 60 mg:aa) anti-Xa aktiiviteettia enoksapariinatriumia, 0.6 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 000 IU (vastaten 80 mg:aa) anti-Xa aktiiviteettia enoksapariinatriumia, 0.8 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

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

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 000 IU (vastaten 100 mg:aa) anti-Xa aktiiviteettia enoksapariinatriumia, 1.0 ml:ssa injektionesteisiin käytettävässä vedessä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Enoxaparin Becat on tarkoitettu aikuisille:

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

*Laskimoperäisen tromboemboolisen sairauden profylaksia leikkauspotilaille, joiden riski on kohtalainen tai suuri*  
Potilaskohtainen tromboembooliariski voidaan arvioida käyttämällä validoitua riskistratifiointimallia.

- Suositeltu enoksapariinatriumannos on 2 000 IU (20 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa, kun potilaan tromboembooliariski on kohtalainen. Preoperatiivisesti (2 tuntia ennen leikkausta) aloitettu hoito enoksapariinatriumin 2 000 IU:n (20 mg:n) annoksella on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi leikkauksissa, joihin liittyvä riski on kohtalainen.

Enoksapariinatriumhoitoa on jatkettava vähintään 7–10 päivän ajan riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta), kun riski on kohtalainen. Profylaksiaa on jatkettava niin kauan, kun potilaan liikkumiskyky on merkittävästi alentunut.

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

### *Laskimotromboemboolian profylaksia sisätautipotilaille*

Enoksapariinatriumin suositusannos on 4 000 IU (40 mg) injektiona ihon alle kerran vuorokaudessa.

Enoksapariinatriumhoito määrätään vähintään 6–14 päiväksi riippumatta potilaan toipumisasteesta (esim. liikkumisesta). Yli 14 päivää kestävä hoidon hyötyä ei ole osoitettu.

### *Syvän laskimotromboosin ja keuhkoemboolian hoito*

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

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

#### *Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana*

Suosittelu enoksapariinatriumannos on 100 IU/kg (1 mg/kg). Annos on pienennettävä 50 IU/kg:aan (0,5 mg/kg) (kahden verisuonen käyttömahdollisuus) tai 75 IU/kg:aan (0,75 mg/kg) (yhden verisuonen käyttömahdollisuus), kun potilaan verenvuotoriski on suuri.

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

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

#### *Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä: Epästabiilin angina pectoriksen ja STnousuttoman infarktin (NSTEMI) sekä akuutin ST-nousuinfarktin hoito (STEMI)*

- Hoidettaessa epästabiilia angina pectorista ja ST-nousutonta infarktia enoksapariinatriumin suositusannos on 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein injektiona ihon alle yhdessä verihutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Hoitoa annetaan vähintään kahden vuorokauden ajan ja hoitoa jatketaan, kunnes potilaan tila on kliinisesti vakaa. Hoito kestää yleensä 2–8 päivää. Asetyylisalisyylihappoa suositellaan kaikille potilaille, joille se ei ole vasta-aiheista, suun kautta latausannoksella 150–300 mg (potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet asetyylisalisyylihappoa) ja ylläpitoannoksella 75–325 mg/vrk pitkäkestoisesti hoitostrategiasta riippumatta.
- Akuutissa ST-nousuinfarktissa suositeltu enoksapariinatriumannostus on 3 000 IU:n (30 mg:n) kerta-annos laskimoboluksena ja lisäksi 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein (kumpikin näistä kahdesta ensimmäisestä ihon alle annettavasta annoksesta saa olla enintään 10 000 IU (100 mg)). Samanaikaisesti on annettava verihutaleiden aggregaatiota estävää hoitoa, kuten suun kautta annettavaa asetyylisalisyylihappoa (75–325 mg kerran vuorokaudessa), jollei se ole vastaaiheista. Suositeltu hoidon kesto on 8 vuorokautta tai potilaan kotiuttamiseen asti sen mukaan, kumpi näistä tulee ensin. Yhdessä trombolyyttien (fibrinispesifisten tai ei-fibrinispesifisten) kanssa annettaessa enoksapariinatrium on annettava aikaisintaan 15 minuuttia ennen fibrinolyttisen hoidon aloittamista ja viimeistään 30 minuuttia sen aloittamisen jälkeen.
  - o Annostus vähintään 75-vuotiaille potilaille, ks. kohta Iäkkäät potilaat.
  - o Potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimoimenpide (PCI): Jos viimeisin ihon alle annettava enoksapariinatriumannos on annettu 8 tunnin sisällä ennen pallolaajennusta, lisäannoksia ei tarvita. Jos viimeisin ihon alle annettava annos on annettu yli 8 tuntia ennen pallolaajennusta, on annettava enoksapariinatriumia laskimoboluksena 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

#### *Pediatriset potilaat*

Enoksapariinatriumin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

annettavat annokset ovat 75 IU/kg (0,75 mg/kg)). Annostus munuaisten 5 vajaatoimintaa sairastaville iäkkäille potilaille, katso jäljempänä kohta Munuaisten vajaatoiminta ja kohta 4.4.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta (Ks. kohdat 4.4 ja 5.2)*

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

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

<u>Käyttöaihe</u>	<u>Annostusohjelma</u>
Laskimoperäisen tromboemolisen sairauden profylaksia	2 000 IU (20 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Syvän laskimotromboosin ja keuhkoemolian hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito	100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (alle 75-vuotiaat potilaat)	1 x3 000 IU (30 mg) laskimoboluksena ja 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein
Akuutin ST-nousuinfarktin hoito (yli 75-vuotiaat potilaat)	Aluksi ei laskimobolusta, 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, tämän jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 24 tunnin välein

Suosittelut annosmuutokset eivät koske hemodialyysi-indikaatiota.

#### • Kohtalainen ja lievä munuaisten vajaatoiminta

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

#### Antotapa

Enoxaparin Becat-valmistetta ei saa antaa lihakseen.

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

- Akuutin ST-nousuinfarktin hoito aloitetaan laskimobolusinjektiona kerta-annoksella, ja välittömästi sen jälkeen annetaan injektio ihon alle.
- Valmiste annetaan dialyysikierron valtimolinjaan tromboosien ehkäisemiseksi elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana.

Esitetyt kertakäyttöruiskut ovat välittömästi käyttövalmiita.

- Pistotekniikka ihon alle:

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

Kun käytät esitäytettyjä ruiskuja, älä poista ruiskusta ilmakuplia ennen injektiota, ettei osa lääkeannoksesta mene hukkaan. Jos pistettävän lääkkeen määrä on sovittava potilaan painon mukaan, käytä mitta-asteikollisia esitäytettyjä ruiskuja, joista poistetaan ylimääräinen lääkeaine ennen injektion antoa niin, että ruiskussa on vaadittu lääkemäärä. Huomaa, että joissakin tapauksissa tarkan annoksen saavuttaminen ei ole mahdollista ruiskun mitta-asteikon vuoksi, ja tällöin lääkkeen määrä on pyöristettävä lähimpään mitta-asteikon viivaan.

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

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

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

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

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

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

Kun valmiste annetaan injektiona laskimoon, voidaan käyttää esitäytettyä ruiskua.

Enoksapariinatrium annetaan laskimolinjaan. Sitä ei pidä sekoittaa muihin lääkkeisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa. Enoksapariinatriumin ja muiden lääkkeiden mahdollisen sekoittumisen estämiseksi käyttöön valittu laskimolinja on puhdistettava huuhtelemalla riittävällä määrällä keittosuolatai dekstroosiliuosta ennen enoksapariinatriumin laskimoboluksen antamista ja sen jälkeen portin puhdistamiseksi lääkkeestä.

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

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

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

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

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

Pistettävän pienen, täsmällisen lääkeannoksen varmistamiseksi suositellaan, että lääke laimennetaan vahvuuteen 300 IU/ml (3 mg/ml).

Jos halutaan saada liuos, jonka vahvuus on 300 IU/ml (3 mg/ml), käyttämällä 6 000 IU (60 mg)

enoksapariinatriumia sisältävää esitäytettyä ruiskua, on suositeltavaa käyttää 50 ml:n infuusiopussia (eli joko fysiologista suolaliuosta (0,9 %) tai dekstroosin 5-prosenttista vesiliuosta) seuraavasti: Poista ruiskulla 30 ml nestettä infuusiopussista ja heitä se pois. Pistä 6 000 IU (60 mg) enoksapariinatriumia sisältävän esitäytetyn ruiskun koko sisältö pussiin jäljelle jääneeseen 20 ml:aan liuosta. Sekoita pussin sisältö varovasti. Vedä ruiskuun tarvittava määrä laimennettua liuosta laskimolinjaan antamista varten.

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

IV-linjan ruiskutuksen määrä laimennuksen jälkeen suoritetaan 300 IU (3 mg) / ml pitoisuutena.

Paino	Tarvittava annos		Pistettävä määrä lopulliseen pitoisuuteen 300 IU (3 mg)/ml laimentamisen jälkeen
	30 IU/kg (0.3 mg/kg)		
Kg	IU	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

• Valtimolinjan injektio:

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

Siirtyminen enoksapariinista oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin

• *Siirtyminen enoksapariinista K-vitamiinin antagonisteihin ja päinvastoin*

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

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

• *Siirtyminen enoksapariinista suoriin oraalisiin antikoagulantteihin ja päinvastoin*

Enoksapariinihoitoa saavien potilaiden kohdalla lopetetaan enoksapariininatriumin anto ja aloitetaan suoran oraalisen antikoagulantin anto 0–2 tuntia ennen ajankohtaa, jolloin seuraava enoksapariiniannos normaalisti annetaan ja jatketaan hoitoa suoran oraalisen antikoagulantin tuotetietojen mukaisesti. 8 Suoraa oraalista antikoagulanttia saavien potilaiden ensimmäinen enoksapariininatriummannos annetaan silloin, kun seuraava suoran oraalisen antikoagulantin annos normaalisti otetaan.

#### Annostelu spinaali-/epiduraalianestesian tai lannepiston yhteydessä

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

##### *- Profylaksiaan käytetyt annokset*

Viimeisen profylaktisen enoksapariininatriummannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 12 tunnin pistosvapaa tauko. Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 12 tunnin viive ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 24 tuntiin. Enoksapariininatrium 2 000 IU (20 mg) esilääkitystä 2 tuntia ennen toimenpiteen aloitusta ei sovelleta neuraksiaalisessa anestesiassa.

##### *- Hoitoon käytetyt annokset*

Viimeisen kuratiivisen enoksapariininatriummannoksen pistämisen ja neulan tai katettrin paikoilleen asettamisen välillä on pidettävä vähintään 24 tunnin pistosvapaa tauko (ks. myös kohta 4.3).

Jatkuvassa tekniikassa on pidettävä samanlainen vähintään 24 tunnin viive ennen katettrin poistamista.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–30 ml/min, on harkittava neulan/katettrin paikalleen asettamisen tai poistamisen aikaviiveen kaksinkertaistamista vähintään 48 tuntiin. Potilailla, jotka saavat kaksi annosta vuorokaudessa (75 IU/kg (0,75 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa vuorokaudessa), toinen enoksapariininatriummannos on jätettävä väliin, jotta saadaan riittävä tauko ennen katettrin paikoilleen asettamista tai poistamista.

Anti-Xa-pitoisuuksia voidaan vielä havaita näinä ajankohtina eivätkä nämä viiveet takaa sitä, että neuraksiaaliselta hematoomalta vältyttäisiin.

Niin ikään on harkittava vähintään 4 tunnin taukoa spinaali-/epiduraalipunktion tai katettrin poistamisen jälkeen, jonka aikana enoksapariininatriumia ei anneta. Viiveen pitää perustua hyöty-riskiarvioon, jossa on harkittu tromboosi- ja vuotoriskiä suhteessa toimenpiteeseen ja potilaan riskitekijöihin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Enoksapariininatrium on vasta-aiheinen, jos:

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

- *Yleistä*

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

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

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

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

- *Verihiutalemäärän seuranta*

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

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

Siksi suositellaan verihutalemäärän määrittämistä ennen enoksapariinatriumhoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon aikana.

Verihiutalemäärä on mitattava, jos potilaan kliiniset oireet viittaavat hepariinin aiheuttamaan trombosytopeniaan (uusi valtimo- ja/tai laskimotromboembolia, kivulias ihovaurio pistoskohdassa, hoidon aiheuttama allerginen tai anafylaktinen reaktio). Potilaiden on oltava tietoisia tällaisten oireiden mahdollisuudesta, ja niiden mahdollisesti ilmaantuessa heidän on otettava yhteyttä lääkäriin. Enoksapariinatriumhoito täytyy käytännössä välittömästi keskeyttää ja potilas siirtää muuhun, eihepariinipohjaiseen antikoagulanttihoitoon, jos verihutalemäärän todetaan laskeneen merkittävästi (30– 50 % lähtöarvosta).

- *Verenvuoto*

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

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

- *Laboratoriokokeet*



Laskimotromboemboolian ehkäisemiseksi käytettävänä annoksina enoksapariinatrium ei vaikuta vuotoaikaan eikä yleisiin veren hyytymiskokeisiin merkittävästi, eikä se myöskään vaikuta trombositaggregaatioon eikä fibrinogeenin sitoutumiseen trombositteihin.

Suurempia annoksia käytettäessä APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja ACT (aktivoitu hyytymisaika) voivat pidentyä. APTT:n ja ACT:n pidentyminen ei korreloi lineaarisesti enoksapariinatriumin antitromboottisen vaikutuksen kanssa, eivätkä ne siksi ole sopivia eivätkä luotettavia enoksapariinin aktiivisuuden seurantamittareita.

- *Spinaali-/epiduraalianestesia tai lannepisto*

Spinaali/epiduraalianestesiaa tai lannepistoa ei saa antaa 24 tunnin sisällä terapeuttisella annoksella annetusta enoksapariinatriumista (ks. myös kohta 4.3).

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

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

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

- *Ihonekroosi / ihovaskuliitti*

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

- *Perkutaaniset sepelvaltimoiden revaskularisaatiotoimenpiteet*

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

- *Akuutti infektioendokardiitti*

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

- *Mekaaniset sydämen tekoläpät*

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

- *Raskaana olevat naiset, joilla on mekaaninen sydämen tekoläppä*

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

- *Iäkkäät potilaat*

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

- *Munuaisten vajaatoiminta*

Enoksapariinatriumaltistus suurenee potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Näiden potilaiden huolellista kliinistä seurantaa suositellaan, ja biologista seurantaa anti-Xa-aktiivisuutta mittaamalla saatetaan harkita. (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), suositellaan sekä terapeuttisten että profylaktisten annosten säätämistä, koska enoksapariinatriumaltistus suurenee merkittävästi (ks. kohta 4.2).

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

- *Maksan vajaatoiminta*

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

- *Pienipainoiset potilaat*

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

- *Ylipainoiset potilaat*

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

- *Hyperkalemia*

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

- *Jäljitettävyys*

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

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

##### Samanaikainen käyttö varovaisuutta noudattaen:

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen samanaikaisesti enoksapariinatriumin kanssa:

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

- *Veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkevalmisteet:*

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole näyttöä siitä, että enoksapariini läpäisee ihmisen istukan toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ensimmäistä raskauskolmannesta koskevia tietoja ei ole saatavilla.

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

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

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö muuttumaton enoksapariini ihmisen rintamaitoon. Enoksapariiniin ja sen metaboliittien kulkeutuminen imettävien rottien maitoon on ollut hyvin vähäistä. Enoksapariinatriumin oraalinen imeytyminen on epätodennäköistä. Enoksaparin Becat- valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Enoksapariinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Enoksapariinatriumin annostusohjelma vaihteli kliinisissä tutkimuksissa käyttöaiheen mukaan. Enoksapariinatriumannos oli 4 000 IU (40 mg) ihon alle kerran vuorokaudessa, kun kyseessä oli syvän laskimotromboosin profylaksia leikkauksen yhteydessä, tai sisätautipotilailla, joilla oli akuutti sairaus, johon liittyi vaikea liikuntarajoitteisuus. Hoidettaessa syvää laskimotromboosia, johon saattoi liittyä keuhkoembolia, potilaat saivat enoksapariinatriumia joko 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein tai 150 IU/kg (1.5 mg/kg) ihon alle kerran vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa epästabiiliin angina pectoriksen ja non-Q-aaltoinfarktin hoidossa annokset olivat 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein ja kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin akuuttia ST-nousuinfarktia, 14 enoksapariinatriumin annostus oli laskimoboluksena 3 000 IU (30 mg), ja sen jälkeen 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle 12 tunnin välein.

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

#### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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

#### *Veri ja imukudos*

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

#### *Immuunijärjestelmä*

- Yleinen: allerginen reaktio
- Harvinainen: anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot, shokki mukaan lukien\*

#### *Hermosto*

- Yleinen: Päänsärky\*

#### *Verisuonisto*

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

#### *Maksa ja sappi*

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

#### *Iho ja ihonalainen kudos*

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

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

- Harvinainen: Osteoporoosi\* pitkäaikaisen (yli 3 kk) hoidon jälkeen

#### *Yleisoireet ja anto -paikassa todettavat haitat*

- Yleinen: pistoskohdan hematooma, pistoskohdan kipu, muu pistoskohdan reaktio (esimerkiksi turvotus, verenvuoto, yliherkkyys, tulehdus, kyhmy, kipu tai muu reaktio)
- Melko harvinainen: paikallinen ärsytys, ihonekroosi pistoskohdassa

#### *Tutkimukset*

- Harvinainen: Hyperkalemia\* (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Verenvuodot*

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

Elinjärjestelmä	Profylaksia leikkauspotilailla	Profylaksia sisätautipotilailla	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on syvä laskimotromboosi, johon saattaa liittyä keuhkoembolia	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on epästabili angina pectoris ja non-Q-aaltoinfarkti	Sellaisten potilaiden hoito, joilla on akuutti STnousuinfarkti
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Hyvin yleinen:</i> <b>Verenvuoto<sup>a</sup></b> <i>Harvinainen:</i> <b>Retroperitoneaalinen verenvuoto</b>	<i>Yleinen:</i> <b>Verenvuoto<sup>a</sup></b>	<i>Hyvin yleinen:</i> <b>Verenvuoto<sup>a</sup></b>  <i>Melko harvinainen:</i> <b>Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto</b>	<i>Yleinen:</i> <b>Verenvuoto<sup>a</sup></b>  <i>Harvinainen:</i> <b>Retroperitoneaalinen verenvuoto</b>	<i>Yleinen:</i> <b>Verenvuoto<sup>a</sup></b>  <i>Melko harvinainen:</i> <b>Kallonsisäinen verenvuoto, retroperitoneaalinen verenvuoto</b>

<sup>a</sup>: esimerkiksi hematooma, mustelma muualla kuin pistoskohdassa, haavahematooma, verivirtsaisuus, nenäverenvuoto ja maha-suolikanavan verenvuoto.

#### Trombosytopenia ja trombosytoosi

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

	<b>penia</b>		<b>Trombosyto-penia</b>		<b>trombosytopenia</b>
--	--------------	--	-------------------------	--	------------------------

<sup>b</sup>: Verihiutaleiden määrän lisääntyminen  $>400 \times 10^9 / l$

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

#### Merkkejä ja oireita

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

#### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Enoxaparin Becat on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla osoitteessa: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Anti-Xa/IIa-aktiivisuutensa lisäksi enoksapariinilla on todettu antitromboottisia ja anti-inflammatorisia ominaisuuksia terveillä tutkittavilla, potilailla ja ei-kliniisissä malleissa. Tällaisia ominaisuuksia ovat mm. AT-III-riippuvaisten muiden hyytymistekijöiden (kuten tekijä VIIa:n) inhibitio, endogeenisen kudostekijätien estäjän (TFPI) vapautumisen induktio ja von Willenbrand tekijän (vW-tekijän) vapautumisen väheneminen verisuonen endoteelista verenkiertoon. Näiden tekijöiden tiedetään osaltaan vaikuttavan enoksapariinatriumin antitromboottiseen kokonaisvaikutukseen. Profylaktisessa käytössä enoksapariinatrium ei vaikuta merkittävästi aktivoituun partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT). Kuratiivisessa käytössä APTT voi pidentyä 1,5–2,2-kertaiseksi vertailu-aikaan nähden huippuaktiivisuuden kohdalla.

### Klininen teho

#### *Laskimoperäisten tromboembolioiden profylaksia kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä*

- Pidentetty tromboosiprofylaksia ortopedisessä kirurgiassa

Kaksoisokkotutkimuksessa, tutkittiin pidentettyä tromboosiprofylaksiaa 179 potilailla, joilla ei ollut laskimotukosta ja joille oli tehty lonkan tekonivelleikkaus. Sairaala-aikana potilaat saivat 4,000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle. Kotiutuessaan potilaat randomisoitiin kahteen ryhmään, jotka saivat joko enoksapariinatriumia 4,000 IU (40 mg) (n=90) kerran päivässä ihon alle tai plaseboa (n=89) 3 viikon ajan. Pidentetyn tromboosiprofylaksin aikana laskimotromboosit olivat merkittävästi harvinaisemmat enoksapariiniryhmässä, kuin plaseboryhmässä. Keuhkoembolioita ei raportoitu. Merkittäviä vuotoja ei esiintynyt.

Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

	<b>Enoksapariinatriumi 4,000 IU (40 mg) kerran päivässä ihonalaisesti n (%)</b>	<b>Plasebo kerran päivässä ihonalaisesti n(%)</b>
<b>Kaikki hoidettavat pidentetyn tromboosiprofylaksian potilaat</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Laskimotukosten kokonaismäärä</b>	6 (6.6)	18 (20.2)
Laskimotukosten kokonaismäärä (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
Proksimaalisten laskimotukosten kokonaismäärä (%)	5 (5.6) <sup>#</sup>	7 (8.8)
*p-arvo versus plasebo = 0.008 <sup>#</sup> p-arvo versus plasebo = 0.537		

Toisessa kaksoisokkotetussa tutkimuksessa 262 potilaalle, joilla ei ollut laskimotromboemboliasairautta ja joille tehtiin lonkan tekonivelleikkaus, annettiin aluksi sairaalahoitojakson aikana 4 000 IU (40 mg) enoksapariinatriumia ihon alle. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan kotiuttamisen jälkeen 3 viikon ajan joko enoksapariinatriumia 4 000 IU (40 mg) (n = 131) kerran vuorokaudessa ihon alle tai lumelääkettä (n = 131). Kuten ensimmäisessä tutkimuksessa, myös tässä laskimotromboembolioiden ilmaantuvuus pidentetyn profylaksian aikana oli merkittävästi pienempi enoksapariinatriumia saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden ryhmään sekä laskimotromboembolioiden kokonaismäärällä (enoksapariinatrium 21 [16 %] vs. lumelääke 45 [34,4 %]; p = 0,001) että proksimaalisten syvien laskimotromboosien määrällä



(enoksapariinatrium 8 [6,1 %] vs. lumelääke 28 [21,4 %];  $p < 0,001$ ) arvioituna. Enoksapariiniryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroja merkittävien verenvuotojen määrissä.

- Syvän laskimotromboosin pidennetty profylaksia syöpäleikkauksen jälkeen Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin neljän ja yhden viikon pituisen enoksapariinatriumprofylaksian tehoa ja turvallisuutta 332 potilaalla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus vatsan tai lantion alueella. Potilaat saivat enoksapariinatriumia (4 000 IU (40 mg) ihon alle) kerran vuorokaudessa 6–10 päivän ajan, minkä jälkeen heidät satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia tai lumelääkettä vielä 21 päivän ajan. Potilaille tehtiin molemminpuolinen venografiatutkimus 25.–31. päivien välisenä aikana tai aiemmin, jos potilaalle ilmaantui laskimotromboemolian oireita. Potilaiden tilaa seurattiin kolme kuukautta. Neljän viikon pituinen enoksapariinatriumprofylaksia vatsan tai lantion alueen syöpäleikkauksen jälkeen vähensi merkittävästi venografiatutkimuksella todettujen tromboosien ilmaantuvuutta verrattuna yhden viikon mittaiseen enoksapariinatriumprofylaksiaan. Kaksoissokkoutetun vaiheen jälkeen todettujen laskimotromboemolioiden määrä oli 12,0 % ( $n = 20$ ) lumelääkeryhmässä ja 4,8 % ( $n = 8$ ) enoksapariinatriumryhmässä;  $p = 0,02$ . Tämä ero säilyi kolme kuukautta [13,8 % vs. 5,5 % ( $n = 23$  vs. 9),  $p = 0,01$ ]. Verenvuotojen tai muiden komplikaatioiden määrissä ei ollut eroja kaksoissokkoutetun vaiheen tai seurantavaiheen aikana.

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

	<b>Enoksapariinatrium 2 000 IU (20 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Enoksapariinatrium 4 000 IU (40 mg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Lumelääke n (%)</b>
<b>Kaikki hoidetut sisätautipotilaat sairauden akuuttivaiheen aikana</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Laskimotromboemolioiden kokonaismäärä %</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Syvien laskimotromboosien kokonaismäärä (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
Laskimotromboemoliat sisälsivät syvät laskimotromboosit, keuhkoemoliat ja kuolemantapaukset, joiden katsottiin olevan alkuperältään tromboemolisia *p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna = 0,0002			

Noin kolmen kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta laskimotromboemolioiden ilmaantuvuus oli edelleen merkittävästi pienempi 4 000 IU:n (40 mg) enoksapariinatriumannoksella hoidettujen ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään.

Lumelääkeryhmässä verenvuotojen kokonaisilmaantuvuus oli 8,6 % ja merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus 1,1 %; enoksapariinia 2 000 IU (20 mg) saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 11,7 % ja 0,3 % ja enoksapariinia 4 000 IU (40 mg) saaneiden ryhmässä 12,6 % ja 1,7 %.

Syvän laskimotromboosin hoito, kun siihen saattaa liittyä keuhkoembolia Rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa 900 potilasta, joilla oli todettu akuutti alaraajan syvä laskimotromboosi, johon saattoi liittyä myös keuhkoembolia, satunnaistettiin saamaan sairaalan vuodeosastolla joko (i) enoksapariinatriumia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle, (ii) enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai (iii) hepariinia laskimoboluksena (5000 IU) ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona (annosteltuna siihen asti, että saavutettiin APTT-aika 55–85 sekuntia). Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 900 potilasta, ja kaikki potilaat saivat hoitoa. Kaikki potilaat saivat myös varfariinia (jonka annos säädettiin protrombiiniajan mukaan niin, että saavutettu INR-arvo oli 2,0–3,0), jonka antaminen aloitettiin 72 tuntia enoksapariinatriumhoidon tai tavanomaisen hepariinihoidon aloittamisen jälkeen ja jota jatkettiin 90 päivän ajan. Enoksapariinatriumia tai tavanomaista hepariinihoitoa annettiin vähintään 5 päivän ajan ja siihen asti, että varfariinatriumhoidolle asetettu INR-tavoitearvo oli saavutettu. Molempien enoksapariinatriumhoitojen annostukset vastasivat tavanomaista hepariinihoitoa uusiutuvan laskimotromboemبولian (syvä laskimotromboosi ja/tai keuhkoembolia) riskin pienenemisen suhteen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

	<b>Enoksapariinatrium 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Enoksapariinatrium 100 IU/kg (1 mg/kg) kerran vuorokaudessa ihon alle n (%)</b>	<b>Hepariini APTT-ajan mukaan säädetty laskimonsisäinen hoito n (%)</b>
Kaikki hoidetut potilaat, joilla oli syvä laskimotromboosi johon saattoi liittyä keuhkoembolia	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Laskimotromboemبولioiden kokonaismäärä (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Vain syvät laskimotromboosit (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimaaliset syvät laskimotromboosit (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• Keuhkoemبولiat (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
Laskimotromboemبولiat sisälsivät syvät laskimotromboosit ja/tai keuhkoemبولiat *95 %:n luottamusvälit hoitojen välisille eroille laskimotromboemبولioiden kokonaismäärän suhteen olivat: - enoksapariini kerran vuorokaudessa verrattuna hepariiniin (3,0 – 3,5) - enoksapariini 12 tunnin välein verrattuna hepariiniin (4,2 – 1,7).			

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

Epästabiilin angina pectoriksen ja ST-nousuttoman infarktin hoito Laajassa monikeskustutkimuksessa, johon otettiin 3171 epästabiilin angina pectoriksen tai non-Qaaltointinfarktin akuuttivaiheessa ollutta potilasta, potilaat satunnaistettiin saamaan yhdessä asettyylisalisyylihapon kanssa (100–325 mg x 1) joko enoksapariinatriumia 100 IU/kg (1 mg/kg) 12 tunnin välein ihon alle tai fraktioimatonta hepariinia laskimoon aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella säädettyinä annoksina. Potilaita piti hoitaa sairaalassa vähintään 2 päivää ja enintään 8 päivää, kunnes heidän kliininen tilansa oli vakaa, heille tehtiin revaskularisaatiotoimenpide tai heidät kotiutettiin. Potilaita piti seurata enintään 30 päivää. Hepariiniin verrattuna enoksapariinatrium vähensi

merkittävästi angina pectoriksen, sydäninfarktia ja kuoleman yhdistettyä ilmaantuvuutta, joka oli pienentynyt 19,8 % :sta 16,2 % :iin päivänä 14. Tämä yhdistetyn ilmaantuvuuden pienenemä oli säilynyt 30 päivän kuluttua (23,3 % :sta 19,8 % :iin; suhteellisen riskin vähenemä 15 %). Tutkimuksessa ei havaittu huomattavia eroja merkittävien verenvuotojen määrässä, tosin verenvuoto ihon alle annettavan injektion pistoskohdasta oli tavallisempaa.

#### *Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito*

Laajassa monikeskustutkimuksessa 20 479 STEMI-potilasta, jotka soveltuivat saamaan fibrinolyttistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko enoksapariinatriumia 3 000 IU:n (30 mg) kerta-annoksena, joka annettiin laskimoboluksena, sekä 100 IU/kg (1 mg/kg) ihon alle, minkä jälkeen annettiin 100 IU/kg (1 mg/kg) injektiona ihon alle 12 tunnin välein, tai vaihtoehtoisesti fraktioimatonta hepariinia laskimoon annoksilla, jotka säädettiin aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) perusteella, 48 tunnin ajan. Kaikki potilaat saivat myös asetyylisalisyylihappoa vähintään 30 päivän ajan.

Enoksapariinatriumin annostelustrategiaa säädettiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja vähintään 75-vuotiailla potilailla. Enoksapariinatriumia annettiin injektiona ihon alle sairaalasta kotiuttamiseen asti tai korkeintaan 8 päivän ajan (sen mukaan siitä, kumpi tuli ensin).

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

Enoksapariinatrium verrattuna fraktioimattomaan hepariiniin vähensi merkittävästi ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmäpääteemuuttuja, joka sisälsi mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman ja sydäninfarktin, joka uusiutui ensimmäisten 30 päivän aikana satunnaistamisesta [9,9 % enoksapariinatriumryhmässä ja 12,0 % fraktioimattoman hepariinin ryhmässä], ja suhteellisen riskin vähenemä oli 17 % ( $p < 0,001$ ).

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

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

Enoksapariinatriumhoidosta oli merkittävästi hyötyä fraktioimattomaan hepariiniin verrattuna sekä potilaille, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide 30 päivän kuluessa satunnaistamisesta (suhteellisen riskin vähenemä 23 %) että potilaille, joita hoidettiin lääkkeellisesti (suhteellisen riskin vähenemä 15 %,  $p = 0,27$  yhteisvaikutusten suhteen).

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

Merkittävän verenvuodon ilmaantuvuus 30 päivän kohdalla oli merkittävästi suurempi ( $p < 0,0001$ ) enoksapariiniiryhmässä (2,1 %) kuin hepariiniiryhmässä (1,4 %). Enoksapariiniiryhmässä mahasuolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuus (0,5 %) oli suurempi kuin hepariiniiryhmässä (0,1 %), kun taas kallon sisäisten verenvuotojen ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä yhtä suuri (0,8 % enoksapariinilla ja 0,7 % hepariinilla). Enoksapariinatriumin suotuisa vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, mikä havaittiin ensimmäisten 30 päivän aikana, säilyi yli 12 kuukauden seurannan ajan.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Yleispiirteet

Enoksapariinin farmakokineetiikkaa on tutkittu määrittämällä plasman anti-Xa-aktiivisuutta ja myös anti-IIa-aktiivisuutta suositeltujen ihon alle annettavien kerta-annosten ja toistettujen annosten sekä laskimoon annetun kertainjektion jälkeen.

Anti-Xa:n ja anti-IIa:n farmakokineettisen aktiivisuuden kvantitatiivinen määrittäminen suoritettiin validoidulla amidolyttisellä menetelmällä.

### Biologinen hyötyosuus ja imeytyminen

Ihonalaisena injektiona annetun enoksapariinin jälkeen anti-Xa-aktiivisuuteen perustuva absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %.

Erilaisia annoksia, formulaatioita ja annostelukäytäntöjä voidaan käyttää.

Keskimääräinen anti-Xa-huippuaktiivisuus plasmassa saavutetaan 3–5 tuntia ihonalaisen injektion jälkeen. Ihon alle annettujen kerta-annoksien 2 000 IU, 4 000 IU, 100 IU/kg ja 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg ja 1,5 mg/kg) tuottamat vastaavat keskimääräiset huippuaktiivisuusarvot olivat 0,2, 0,4, 1,0 ja 1,3 anti-Xa-IU/ml.

Laskimoon annettu 3 000 IU (30 mg) bolusannos ja sitä välittömästi seuraava ihon alle annettu 100 IU/kg (1 mg/kg) annos 12 tunnin välein (n=16) tuottivat anti-Xa-huippuaktiivisuuden 1,16 IU/ml ja keskimääräisen altistuksen, joka vastasi 88 % vakaan tilan pitoisuuksista. Vakaa tila saavutettiin toisena hoitopäivänä.

Terveillä vapaaehtoisilla toistetun ihonalaisen annoksen 4 000 IU (40 mg)/vrk ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg)/vrk jälkeen vakaa tila saavutetaan päivänä 2 altistuksen ollessa noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen.

Enoksapariinin farmakokineetiikka näyttää olevan lineaarinen suositelluilla annoksilla. Terveillä vapaaehtoisilla toistetun ihonalaisen annoksen 40 mg/vrk ja 1,5 mg/kg/vrk jälkeen vakaa tila saavutetaan päivänä 2 altistuksen ollessa noin 15 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Toistetun kahdesti vuorokaudessa annetun ihonalaisen 100 IU/kg (1 mg/kg) annoksen jälkeen vakaa tila saavutetaan päivänä 3 tai 4. Keskimääräinen altistus on noin 65 % suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen ja keskimääräinen huippupitoisuus noin 1,2 IU/ml ja minimipitoisuus noin 0,52 IU/ml.

Injektiona annettavan lääkevalmisteen tilavuus ja annoksen pitoisuus välillä 100–200 mg/ml eivät vaikuttaneet lääkeaineen farmakokineettiin parametreihin terveillä vapaaehtoisilla.

Enoksapariinin aktiivisuus vakaassa tilassa on hyvin ennustettavissa kerta-annoksen farmakokineetikan perusteella.

Potilaskohtainen ja potilaiden välinen vaihtelu on vähäistä. Toistetun ihon alle annon jälkeen ei tapahtunut kumuloitumista.

Anti-IIa-aktiivisuus plasmassa ihonalaisen annoksen jälkeen on noin 10 kertaa heikompi kuin anti-Xa-aktiivisuus. Keskimääräinen anti-IIa-huippuaktiivisuus havaitaan noin 3–4 tuntia ihonalaisen injektion jälkeen ja saavuttaa pitoisuudet 0,13 IU/ml ja 0,19 IU/ml toistettujen annosten 100 IU/kg (1 mg/kg) 2 kertaa vuorokaudessa ja 150 IU/kg (1,5 mg/kg)/vuorokaudessa jälkeen.

### Jakautuminen

Enoksapariinin anti-Xa-aktiivisuuden jakautumistilavuus on noin 4.3 litraa ja on lähellä veritilavuutta.

#### Biotransformaatio

Enoksapariini metaboloituu ensisijaisesti maksassa, jossa se hajoaa desulfaation ja/tai depolymerisaation kautta molekyylipainoltaan pienemmiksi molekyyleiksi, joiden biologinen teho on huomattavasti vähäisempi.

#### Eliminaatio

Enoksapariinatrium on lääkeaine, jonka puhdistuma on alhainen. Keskimääräinen anti-Xa:n plasmapuhdistuma on 0,74 l/tunti kuuden tunnin laskimoon annetun infuusion (1,5 mg/painokilo) jälkeen. Eliminaatio näyttää olevan yksivaiheinen, puoliintumisajan ollessa noin 5 tuntia ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen ja noin 7 tuntia toistetun annostelun jälkeen.

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

#### Eri potilasryhmien ominaispiirteet

##### *Iäkkäät potilaat*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset ovat osoittaneet, ettei enoksapariinin kineettisessä profiilissa ole eroa iäkkäiden ja nuorempien henkilöiden välillä, kun munuaisten toiminta on normaalia. Koska munuaisten toiminnan kuitenkin tiedetään heikkenevän iän myötä, enoksapariinatriumin eliminaatio saattaa olla tavallista hitaampaa iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Plasman anti-Xa-puhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on havaittu lineaarinen suhde vakaassa tilassa. Tämä viittaa enoksapariinatriumin puhdistuman vähenemiseen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Vakaassa tilassa anti-Xa-altistus on AUC:n perusteella hieman lisääntynyt toistettujen ihon alle kerran vuorokaudessa annettujen 4 000 IU:n (40 mg) annosten jälkeen potilailla, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma

##### *Hemodialyysi*

Laskimoon annetun 25 IU/kg:n, 50 IU/kg:n tai 100 IU/kg:n (0,25, 0,50 tai 1,0 mg/kg) kerta-annoksen jälkeen enoksapariinatriumin farmakokinetiikka vaikutti samankaltaiselta kuin verrokkihenkilöillä, mutta pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC) oli kaksi kertaa verrokkihenkilöjä suurempi.

##### *Potilaan paino*

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

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

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

#### Ihonalainen injektio

Enoksapariinatriumia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

#### Laskimobolusinjektio (vain käyttöaiheessa STEMI)

Enoksapariinatrium voidaan antaa fysiologisen keittosuolaliuoksen (0,9 %) tai glukoosin 5-prosenttisen vesiliuoksen kanssa (Ks. kohta 4.2).

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäättyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Injektioneste tyyppin I lasista valmistetussa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä neula klorobutylikumitulpalla. Ruiskussa voi olla myös automaattinen turvalaite. Esitäytetyt ruiskut muovitarjottimella, kartonkipakkauksessa.

**Enoxaparin Becat 2 000 IU (20 mg)/0.2 ml injektioneste esitäytetyssä ruiskussa**

0,2 ml injektioneste 0,5 ml:n esitäytetyssä ruiskussa ilman asteikkoa: Pakkauskoot 2, 6, 10, 20 ja 50 ruiskua.

**Enoxaparin Becat 4 000 IU (40 mg)/0.4 ml injektioneste esitäytetyssä ruiskussa**

0,4 ml injektioneste 0,5 ml:n esitäytetyssä ruiskussa ilman asteikkoa: Pakkauskoot 2, 6, 10, 20, 30 ja 50 ruiskua.

**Enoxaparin Becat 6 000 IU (60 mg)/0.6 ml injektioneste esitäytetyssä ruiskussa**

0,6 ml injektioneste 1 ml:n esitäytetyssä ruiskussa, jossa asteikko: Pakkauskoot 2, 6, 10, 12, 24, 30 ja 50 ruiskua.

**Enoxaparin Becat 8 000 IU (80 mg)/0.8 ml injektioneste esitäytetyssä ruiskussa**

0,8 ml injektioneste 1 ml:n esitäytetyssä ruiskussa, jossa asteikko: Pakkauskoot 2, 6, 10, 12, 24, 30 ja 50 ruiskua.

**Enoxaparin Becat 10 000 IU (100 mg)/1 ml injektioneste esitäytetyssä ruiskussa**

1 ml injektioneste 1 ml:n esitäytetyssä ruiskussa, jossa asteikko: Pakkauskoot 2, 6, 10, 12, 24, 30 ja 50 ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Esitäytetty ruisku on käyttövalmis (ks. kohta 4.2).

Ruiskut, joissa on automaattinen turvalaite neula pitää suunnata pois päin itsestä ja muista ihmisistä. Turvalaite aktivoidaan painamalla mäntää voimakkaasti. Suojaava holkki peittää neulan automaattisesti ja kuuluu ”naksahdus”, joka vahvistaa, että turvalaite on aktivoitunut.

Enoxaparin Becat esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten - hävitä käyttämätön lääkevalmiste.

Tarkasta pakkauksen tai ruiskun päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä. Lääkevalmistetta ei pidä käyttää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Varmista, että ruisku ei ole vahingoittunut ja, että liuos on kirkas ja, että siinä ei ole kiinteitä partikkeleita. Jos ruisku on vahingoittunut tai liuos ei ole kirkas valitse toinen ruisku.

Käytetyt ruiskut pitää hävittää terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (neula edellä). Astian kansi tulee sulkea tiiviisti ja astia tulee asettaa pois lasten ulottuvilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34986 (2 000 IU (20 mg)/0,2 ml)

34985 (4 000 IU (40 mg)/0,4 ml)

34984 (6 000 IU (60 mg)/0,6 ml)

34983 (8 000 IU (80 mg)/0,8 ml)

32594 (10 000 IU (100 mg)/1 ml)

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.4.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.08.2018