

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clexane, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka 20 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 20 mg/0,2 ml.
Jedna ampułko-strzykawka 40 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 40 mg/0,4 ml.
Jedna ampułko-strzykawka 60 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 60 mg/0,6 ml.
Jedna ampułko-strzykawka 80 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 80 mg/0,8 ml.
Jedna ampułko-strzykawka 100 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 100 mg/1 ml.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo - zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej.
- Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml).
- Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną.
- Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA).
- Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo albo, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml).
- Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- **Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo - zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym**

U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej), zalecana dawka enoksaparyny to 20 mg podskórnym raz na dobę. Zwykle leczenie enoksaparyną trwa od 7 do 10 dni. U niektórych pacjentów czas leczenia może być dłuższy. W takim przypadku, enoksaparynę należy podawać dopóki istnieje zwiększone ryzyko zakrzepów i zatorów żylnych oraz do czasu uruchomienia pacjenta.

U pacjentów poddawanych ogólnym zabiegom chirurgicznym pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać 2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym.

U pacjentów z dużym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. przed chirurgicznym zabiegiem ortopedycznym), zalecana dawka enoksaparyny to 40 mg podskórnym raz na dobę, pierwsza dawka 12 godzin przed zabiegiem.

- **Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych**

Zalecana dawka enoksaparyny to 40 mg podskórnie raz na dobę.

Leczenie enoksaparyną trwa co najmniej 6 dni i powinno być kontynuowane do czasu pełnego uruchomienia pacjenta. Nie należy stosować produktu leczniczego dłużej niż 14 dni.

- **Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną**

Enoksaparyna można podawać podskórnie, zarówno raz na dobę w dawce 1,5 mg/kg mc., jak i 2 razy na dobę w dawce 1 mg/kg mc. Zalecana dawka u pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi to 1 mg/kg mc. podskórnie 2 razy na dobę.

Zwykle leczenie trwa przynajmniej 5 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe, a leczenie enoksaparyną należy kontynuować do chwili osiągnięcia skuteczności przeciwzakrzepowej.

- **Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q**

Zalecana dawka enoksaparyny to 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin, jednocześnie z doustnie podanym kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę. U tych pacjentów enoksaparynę należy stosować przez co najmniej 2 dni i leczenie należy kontynuować do osiągnięcia jego celu. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.

- **Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST**

Zalecana dawka enoksaparyny to 30 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, podskórnie 1 mg/kg mc., a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin (w odniesieniu do dwóch pierwszych dawek maksymalnie po 100 mg podskórnie, następne dawki 1 mg/kg mc. podskórnie). Dawkowanie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat - patrz punkt 4.2.

Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego. Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać kwas acetylosalicylowy natychmiast po rozpoznaniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST tak długo, dopóki nie wystąpią przeciwwskazania (produkt leczniczy podaje się w dawce od 75 mg do 325 mg raz na dobę).

Leczenie enoksaparyną może trwać 8 dni lub może być prowadzone do momentu opuszczenia szpitala przez pacjenta.

Zalecenia dotyczące pacjentów poddawanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej: jeżeli ostatnią dawkę enoksaparyny podano podskórnie mniej niż 8 godzin przed momentem wypełnienia balonika, nie jest konieczne podanie kolejnej dawki. Jeżeli ostatnią dawkę enoksaparyny podano podskórnie ponad 8 godzin przed wypełnieniem balonika, należy podać enoksaparynę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w dawce 0,3 mg/kg mc.

- **Zapobieganie tworzeniu się pozaustrojowych skrzepów podczas hemodializy**

Dawka enoksaparyny równoważna 1 mg/kg mc. podawana do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku dializy wystarcza zwykle na 4 godzinną dializę.

Jeśli zostaną znalezione pierścienie fibrynowe np. po dłuższej niż zwykle dializie, można podać dodatkową dawkę od 0,5 mg do 1 mg/kg mc.

U pacjentów z dużym ryzykiem krwawień, należy zmniejszyć dawkę do 0,5 mg/kg mc. w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 0,75 mg/kg mc., jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

- **Pacjenci w podeszłym wieku**

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat), nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.

Podawanie produktu należy rozpocząć od dawki 0,75 mg/kg mc. podskórnice co 12 godzin (maksymalnie po 75 mg podskórnice w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 0,75 mg/kg mc. podskórnice w odniesieniu do pozostałych dawek).

W odniesieniu do innych wskazań, zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2, 4.4 oraz 5.2).

- **Dzieci**

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny u dzieci, ponieważ nie ustalono dawkowania.

- **Pacjenci z niewydolnością nerek**

(Patrz punkt 4.4 oraz 5.2).

Ciężka niewydolność nerek

Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów, zgodnie z podanymi poniżej tabelami.

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania leczniczych dawek enoksaparyny:

Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek
1 mg/kg mc. podskórnice dwa razy na dobę	1 mg/kg mc. podskórnice raz na dobę
1,5 mg/kg mc. podskórnice raz na dobę	1 mg/kg mc. podskórnice raz na dobę
<i>Leczenie świeżego zawału mięśniowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów <75 lat</i>	
30 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnice, a następnie 1 mg/kg mc. podskórnice dwa razy na dobę (maksymalnie po 100 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnice)	30 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnice a następnie 1 mg/kg mc. podskórnice raz na dobę (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnice)
<i>Leczenie świeżego zawału mięśniowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat)</i>	
0,75 mg/kg mc. podskórnice dwa razy na dobę bez początkowego wstrzyknięcia dożylnego (maksymalnie 75 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnice)	1 mg/kg mc. podskórnice raz na dobę bez początkowego wstrzyknięcia dożylnego (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnice)

Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania profilaktycznych dawek enoksaparyny:

Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek
40 mg podskórnice raz na dobę	20 mg podskórnice raz na dobę
20 mg podskórnice raz na dobę	20 mg podskórnice raz na dobę

Zalecane modyfikacje dawkowania nie odnoszą się do pacjentów ze wskazaniem do hemodializy.

Umiarkowana lub łagodna niewydolność nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) i łagodną (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) niewydolnością nerek, jednak wskazane jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną.

- **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

Z powodu braku badań klinicznych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

- **Masa ciała**

Zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów otyłych lub o małej masie ciała (patrz punkt 4.4 oraz 5.2).

- **Sposób podawania**

Wstrzyknięcie podskórne

Enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciach podskórnych (w celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo – zatorowej, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej, w leczeniu zawału serca bez załamka Q i w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST).

Wstrzyknięcie dożylnie

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, leczenie można rozpocząć pojedynczym wstrzyknięciem dożylnym, po którym natychmiast następuje wstrzyknięcie podskórne.

Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego

W celu zapobiegania tworzeniu się pozaustrojowych skrzepów podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciach do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Enoksaparyny nie wolno podawać domięśniowo.

Ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

Technika wstrzyknięcia podskórnego

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej.

Enoksaparynę podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych. Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylnoboczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania.

Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

W przypadku ampułko-strzykawk 20 mg i 40 mg nie należy usuwać banieczki powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki.

Ampułko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy poinformować pacjenta, aby zużyte ampułko-strzykawki wrzucał do specjalnych pojemników w aptekach lub szpitalach a nie do „ogólnych” śmieci.

Technika wstrzyknięcia dożylnego

Do wstrzyknięcia dożylnego należy stosować fiołki zawierające większą liczbę dawek. Enoksaparynę należy podawać przez cewnik wprowadzony do układu żylnego. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać wystarczającą objętością soli fizjologicznej lub roztworu glukozy przed i po dożylnym podaniu enoksaparyny, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu leczniczego. Enoksaparynę można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym (0,9% roztwór chlorku sodowego) lub 5% roztworem wodnym glukozy.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na enoksaparynę, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia
- ciężkie zaburzenia krzepnięcia krwi
- duże krwawienia

- trombocytopenia u pacjentów z dodatnim wynikiem testu agregacji płytek krwi *in vitro* w obecności enoksaparyny
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy
- udar (z wyłączeniem udaru powstałego w wyniku zatoru)
- zwiększone ryzyko krwotoku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Różne produkty lecznicze heparyn drobnocząsteczkowych mogą nie być równoważne, dlatego nie należy stosować heparyn drobnocząsteczkowych zamiennie.

- **Zwiększone ryzyko krwotoku**

Enoksaparynę należy stosować z dużą ostrożnością w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie
- niedawno przebyty udar niedokrwienny
- niewyrównane ciężkie nadciśnienie tętnicze
- retinopatia cukrzycowa
- niedawno przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub oftalmologiczne
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę.

- **Trombocytopenia spowodowana stosowaniem heparyny**

U pacjentów z trombocytopenią spowodowaną stosowaniem heparyny, z zakrzepicą lub bez zakrzepicy, enoksaparynę należy stosować szczególnie ostrożnie.

Istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał podczas stosowania heparyn małowcząsteczkowych, dlatego należy rozważyć regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przed i podczas stosowania tych produktów leczniczych. Trombocytopenia zazwyczaj występuje między 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną. Po zaobserwowaniu istotnego zmniejszenia ilości płytek krwi (30% do 50% początkowej wartości), enoksaparynę należy natychmiast odstawić i zastosować inne leczenie.

- **Hiperkaliemia**

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniej obecną kwasicyą metaboliczną, ze zwiększonym stężeniem potasu w osoczu krwi lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Ryzyko hiperkaliemii wydaje się większe podczas długotrwałego leczenia, ale hiperkaliemia jest zwykle przemijająca. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem, należy wykonać badania stężenia potasu w osoczu krwi przed rozpoczęciem leczenia heparyną a następnie kontrolować je regularnie, szczególnie w przypadku, gdy leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

- **Znieczulenie rdzeniowo-nadtwardówkowe**

Podobnie jak po zastosowaniu innych leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne podanie enoksaparyny i wykonanie znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego, może spowodować powstanie krwiaka śródrdzeniowego. Może to prowadzić do długotrwałych lub trwałych porażań. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny w dawkach 40 mg na dobę lub mniejszych. Ryzyko wystąpienia krwiaka śródrdzeniowego zwiększa się w przypadku podawania większych dawek enoksaparyny, używania po operacji stałych cewników nadtwardówkowych lub jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (patrz punkt 4.5). Ryzyko wystąpienia krwiaka śródrdzeniowego wydaje się także większe w przypadku pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnych nakłuć osi mózgowo-rdzeniowej lub u pacjentów po operacjach rdzenia lub z deformacjami rdzenia w wywiadzie.

W celu ograniczenia niebezpieczeństwa krwawienia do kanału kręgowego w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny i znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego albo znieczulenia lub leczenia

przeciwbólowego z wykorzystaniem nadtwardówkowej drogi podawania produktów leczniczych, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika przeprowadzać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny jest słabe.

W zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, wprowadzenie lub usunięcie cewnika należy wykonać po 10 do 12 godzinach od podania profilaktycznej dawki enoksaparyny.

U pacjentów otrzymujących większe dawki produktu (1,5 mg/kg mc. jeden raz na dobę), powyższe czynności należy wykonać z większym opóźnieniem w stosunku do podania enoksaparyny, tj. po upływie 24 godzin. Kolejną dawkę enoksaparyny można podać nie wcześniej niż po 2 godzinach od usunięcia cewnika.

W przypadku, gdy lekarz podejmie decyzję o podawaniu leków przeciwzakrzepowych w czasie stosowania znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i regularne monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych podmiotowych i przedmiotowych objawów niedoborów neurologicznych, takich jak: ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego lub pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności zgłaszania lekarzowi któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów. Jeśli na podstawie objawów podejrzewa się występowanie krwaka śródrzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z dekompresją rdzenia kręgowego.

- **Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych**

U pacjentów, u których niestabilna dławica piersiowa, zawał serca bez załamka Q oraz świeży zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST są leczone enoksaparyną, w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń, należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej angioplastyce wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania, należy natychmiast wyjąć prowadnik. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu ostatniej dawki enoksaparyny drogą dożylną lub podskórną. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po wyjęciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w kierunku występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwaka.

- **Sztuczne zastawki serca**

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Enoksaparyna w dawce stosowanej w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej nie jest wystarczająca w zapobieganiu zakrzepicy zastawek serca u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Opisywano przypadki niepowodzenia w leczeniu kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, które przyjmowały leki przeciwzakrzepowe podczas stosowania leczniczych dawek enoksaparyny (patrz punkt 4.6).

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny w celu zapobiegania zmianom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca.

- **Krwotok u pacjentów w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

- **Pacjenci z niewydolnością nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień.

Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej

grupie pacjentów podczas stosowania leczniczych oraz profilaktycznych dawek enoksaparyny. Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowaną (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) i łagodną (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) niewydolnością nerek, jednak należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

- **Pacjenci o małej masie ciała**

Obserwowano zwiększenie stężenia enoksaparyny po zastosowaniu profilaktycznych dawek produktu leczniczego (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o małej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o małej masie ciała (<57 kg). Takie działanie może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu, niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- **Badania laboratoryjne**

W trakcie stosowania enoksaparyny może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (PTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu PTT i ACT nie jest skorelowane liniowo z siłą działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny. Dlatego pomiary czasów PTT i ACT nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny. Ocena ryzyka i obserwacja kliniczna są najlepszymi wskaźnikami ryzyka potencjalnego krwawienia. Zwykle nie jest konieczne rutynowe kontrolowanie aktywności anty-Xa.

Jednakże, należy rozważyć monitorowanie aktywności anty-Xa u pacjentów leczonych heparyną drobnocząsteczkową, u których występuje zwiększone ryzyko krwawienia (np. pacjenci z zaburzeniem czynności nerek, osoby w podeszłym wieku lub o ekstremalnej masie ciała) lub czynne krwawienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przed leczeniem enoksaparyną należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest konieczne. Są to: salicylany o działaniu ogólnym, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z ketorolakiem, dekstran, tyklopidyna, klopidoogrel, glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym, leki działające trombolitycznie i przeciwzakrzepowo, inne leki antyagregacyjne, w tym antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa.

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego użycia enoksaparyny z wyżej wymienionymi produktami leczniczymi, należy starannie monitorować kliniczne i laboratoryjne parametry krzepnięcia krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na działanie toksyczne enoksaparyny na płód lub działanie teratogenne.

U ciężarnych samic szczurów przenikanie znakowanej ³⁵S enoksaparyny przez łożysko do płodu jest minimalne.

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego trymestru ciąży. Brak danych dotyczących przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży.

Z powodu braku odpowiednio kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, jak również ze względu na brak możliwości odpowiedniego porównania wpływu produktu leczniczego u zwierząt i ludzi, produkt leczniczy może być stosowany u tych pacjentek jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Laktacja

U szczurów w okresie laktacji stężenie ³⁵S enoksaparyny lub jej znakowanych metabolitów w mleku jest bardzo małe.

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego.

W badaniu klinicznym (przeprowadzonym w południowej Afryce) z udziałem ciężarnych pacjentek ze sztucznymi zastawkami serca, którym podawano enoksaparynę (1 mg/kg mc. dwa razy na dobę) jako profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych, u dwóch z ośmiu badanych kobiet wystąpiły skrzepliny, prowadzące do zablokowania zastawek serca i zgonu pacjentki i płodu. Ze względu na brak informacji na temat dawkowania, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w takich okolicznościach, nie zaleca się stosowania enoksaparyny u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enoksaparyna nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Enoksaparyna była oceniana u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali enoksaparynę w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, otrzymujących enoksaparynę w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegach operacyjnych ortopedycznych lub w obrębie jamy brzusznej, 1169 pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, otrzymujących enoksaparynę w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, 559 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q i 10176 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym chirurgicznym lub u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń enoksaparynę sodową stosowano w dawce 40 mg podskórnie raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich (DVT ang. *deep vein thrombosis*), powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną (PE, ang. *pulmonary embolism*), pacjenci otrzymywali enoksaparynę w dawce 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin lub 1,5 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem ST schemat podawania enoksaparyny sodowej wynosił 30 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym, a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie co 12 godzin.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w tych badaniach klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Działania niepożądane niezabserwowane w badaniach klinicznych, ale zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „rzadko”.

Krwotoki

W badaniach klinicznych, krwotoki były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi.

Obejmowały one duże krwotoki, zaobserwowane u najwyżej 4,2% pacjentów (pacjenci po zabiegach operacyjnych chirurgicznych¹). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub użycie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych	Profilaktyka u pacjentów unieruchomionych	Leczenie DVT, powikłanej bądź niepowikłanej PE	Leczenie niestabilnej dławicy	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z
---------------------------------	--------------------------------------	---	--	-------------------------------	--

MedDRA	zabiegom operacyjnym chirurgicznym	z powodu ostrych schorzeń		piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q	uniesieniem odcinka ST
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<i>Bardzo często:</i> Krwotok* <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok*	<i>Bardzo często:</i> Krwotok* <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok* <i>Rzadko:</i> Krwotok zaotrzewnowy	<i>Często:</i> Krwotok* <i>Niezbyt często:</i> Krwotok wewnątrzczaszkowy Krwotok zaotrzewnowy

*taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu do obrotu

Rzadko: zgłaszano przypadki krwiałków śródrzeniowych (lub krwiałków w obrębie kanału kręgowego) przy jednoczesnym stosowaniu enoksaparyny sodowej i wykonaniu znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego lub punkcji rdzeniowej. Działania te powodowały różnego stopnia uszkodzenia neurologiczne, w tym także długotrwałe lub nieprzemijające porażenie (patrz punkt 4.4)

¹ U pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym, powikłania w postaci krwotoku były uważane za poważne, jeżeli: (1) krwotok powodował istotne zdarzenie kliniczne lub (2) towarzyszyło mu obniżenie stężenia hemoglobiny ≥ 2 g/ml lub transfuzja 2 lub więcej jednostek produktów krwi. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze były uważane za poważne.

Trombocytopenia i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń	Leczenie DVT, powikłanej bądź niepowikłanej PE	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza* <i>Często:</i> Trombocytopenia	<i>Niezbyt często:</i> Trombocytopenia	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza* <i>Często:</i> Trombocytopenia	<i>Niezbyt często:</i> Trombocytopenia	<i>Często:</i> Trombocytoza* Trombocytopenia <i>Bardzo rzadko:</i> Trombocytopenia immunologiczna

*zwiększenie liczby płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$

Ponadto, po wprowadzeniu produktu do obrotu

Rzadko: przypadki trombocytopenii immunologicznej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Inne, ważne z punktu widzenia klinicznego, działania niepożądane

Działania te są przedstawione poniżej, niezależnie od wskazań, ale zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, częstością występowania i zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Wszystkie wskazania
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> reakcje alergiczne <i>Rzadko:</i> reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo często:</i> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz**)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> pokrzywka, świąd, rumień

	Niezbyt często: wysypka pęcherzowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia* <i>Niezbyt często:</i> miejscowe podrażnienie; martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	<i>Rzadko:</i> hiperkaliemia

*takie jak: obrzęk, krwotok, nadwrażliwość, zapalenie, stwardnienie, ból lub reakcja (BNO) w miejscu wstrzyknięcia

**aktywność aminotransferaz >3 krotnie ponad górną granicę normy

Ponadto, po wprowadzeniu produktu do obrotu

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:

- Zapalenie naczyń skóry, martwica skóry zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z obecnością nacieków i towarzyszącą bolesnością). W takim przypadku należy przerwać leczenie enoksaparyną sodową.
- Guzki w miejscu wstrzyknięcia (zapalne guzki, niebędące otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

4.9 Przedawkowanie

Enoksaparyna podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw. Można to sprawdzić poprzez badania aktywności anty-Xa i anty-IIa.

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny po podaniu pozajelitowym może prowadzić do powikłań krwotocznych.

Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylnie siarczanu protaminy lub chlorowodoru protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg siarczanu protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 1 mg enoksaparyny o ile enoksaparynę podawano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo, jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać we wlewie w dawce 0,5 mg na 1 mg enoksaparyny.

Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny podanie protaminy może nie być konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: heparyna i pochodne.

Kod ATC: B 01AB 05

Enoksaparyna jest heparyną o małej masie cząsteczkowej (drobnocząsteczkową) wynoszącej przeciętnie około 4500 daltonów. Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) (około 28 j.m./mg). Te aktywności przeciwzakrzepowe są pośredniczone przez antytrombinę III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zostały zidentyfikowane w badaniach z udziałem zdrowych ochotników, pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI, *ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor*), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF, *ang. von Willebrand factor*) z śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny.

- **Skuteczność kliniczna**

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q

W dużym wieloośrodkowym badaniu, z podwójnie ślełą próbą, zbadano 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej choroby niedokrwiennej serca, bądź z zawałem serca bez załamka Q. Pacjenci otrzymali doustnie kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 100 do 325 mg raz na dobę wraz z dożylnym wlewem niefrakcjonowanej heparyny w dawce dostosowanej indywidualnie do czasu APTT lub enoksaparynę podaną podskórną w dawce 1mg/kg mc. co 12 godzin. Pacjenci byli leczeni w szpitalu do momentu uzyskania klinicznej stabilizacji, rewaskularyzacji, bądź wypisu. Czas hospitalizacji wynosił od 2. do 8. dni. Dane kliniczne były zbierane do 30. dnia leczenia. Enoksaparyna w porównaniu z heparyną klasyczną znacząco zmniejsza częstość nawrotów choroby niedokrwiennej serca, zawałów serca i śmierci. Zmniejszenie ryzyka wyżej wymienionych powikłań o 16,2% w 14. dniu leczenia utrzymuje się do 30. dnia leczenia. Dodatkowo u mniejszej liczby pacjentów z grupy leczonej enoksaparyną było konieczne przeprowadzenie rewaskularyzacji z użyciem metody przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych (PTCA) lub pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) (zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wieńcowej, zawału serca bądź śmierci o 15,8% w 30. dniu leczenia).

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

W dużym wieloośrodkowym badaniu klinicznym 20 479 pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, u których można było zastosować leczenie fibrynolityczne, randomizowano do grupy przyjmującej enoksaparynę 30 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórną co 12 godzin lub do grupy przyjmującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną z dawkowaniem korygowanym w oparciu o czas częściowej trombolizacji po aktywacji, przez okres 48 godzin. Wszyscy pacjenci byli także leczeni kwasem acetylosalicylowym przez minimum 30 dni. Schemat dawkowania enoksaparyny był skorygowany w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat). Enoksaparynę w postaci wstrzyknięć podawano do czasu zwolnienia ze szpitala lub przez okres maksimum 8 dni (do zdarzenia, które nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów było poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej z podawaniem leku przeciwzakrzepowego przy zastosowaniu zasady zamaskowania produktu leczniczego badanego. W przypadku pacjentów przyjmujących enoksaparynę przezskórną angioplastykę wieńcową przeprowadzano podczas stosowania enoksaparyny (bez zmiany produktu leczniczego) według schematu ustalonego w poprzednich badaniach, tzn. bez dodatkowego dawkowania, o ile ostatnio dawka była podana podskórną nie dłużej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonika, dożylnie 0,3 mg/kg mc. enoksaparyny, o ile ostatni produkt leczniczy był podany podskórną ponad 8 godzin przed wypełnieniem balonika.

Podczas porównania skuteczności enoksaparyny względem heparyny niefrakcjonowanej stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego zgon z dowolnej przyczyny lub powtórny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji (9,9% w grupie enoksaparyny w porównaniu do 12,05 w grupie heparyny niefrakcjonowanej) ze zmniejszeniem ryzyka względnego o 17% ($p < 0,001$).

Korzyści terapeutyczne ze stosowania enoksaparyny, widoczne w postaci lepszych parametrów skuteczności leczenia, pojawiały się po okresie 48 godzin. Występowało wówczas zmniejszenie ryzyka względnego powtórnego zawału mięśnia sercowego o 35% w porównaniu do leczenia heparyną niefrakcjonowaną ($p < 0,001$).

Korzystny wpływ enoksaparyny na pierwszorzędną punkt końcowy był niezmienny we wszystkich kluczowych podgrupach, wyróżnionych na podstawie wieku, płci, umiejscowienia zawału, cukrzycy w wywiadzie, przebytego zawału mięśnia sercowego w wywiadzie, rodzaju stosowanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym badanym.

Stwierdzono znamienne korzyść terapeutyczną z zastosowania enoksaparyny w porównaniu do heparyny niefrakcjonowanej wśród pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej w okresie 30 dni po randomizacji (zmniejszenie ryzyka względnego o 23%) lub leczonych zachowawczo (zmniejszenie ryzyka względnego o 15%, $p=0,27$ dla interakcji).

Częstość występowania w okresie 30 dni złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, powtórny zawał mięśnia sercowego lub krwawienie wewnątrzczaszkowe (kryterium korzyści klinicznej netto) był znamienne mniejszy ($p < 0,0001$) w grupie enoksaparyny (10,1%) w porównaniu do grupy heparyny (12,2%) co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 17% na korzyść stosowania produktu Clexane.

Korzystny wpływ enoksaparyny na pierwszorzędowy punkt końcowy, obserwowany podczas pierwszych 30 dni, utrzymywał się przez ponad 12-miesięczny okres obserwacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

• Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny badano głównie w kategoriach czasu trwania aktywności anti-Xa osocza (dawki profilaktyczne), a także aktywności przeciwtrombinowej po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym.

Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anti-Xa i anti-IIa przeprowadzono metodą amidolityczną ze specyficznymi substratami oraz standardem enoksaparyny skalibrowanym względem międzynarodowego standardu LMWHs (NIBSC).

• Biodostępność i wchłanianie

Bezwzględna biodostępność enoksaparyny po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anti-Xa wynosi około 100%. Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu podawanego zdrowym ochotnikom.

Przeciętnie maksymalna aktywność anti-Xa osocza obserwowana jest po 3-5. godzinach po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 anti-Xa j.m./ml po jednokrotnym podaniu podskórnie dawek odpowiednio 20; 40; 1 i 1,5 mg/kg mc.

Po podaniu produktu dożylnie w dawce 30 mg a bezpośrednio po tym podskórnie w dawce 1 mg/kg mc. co 12 godzin uzyskano wstępne szczytowe poziomy anti-Xa 1,16 j.m./ml ($n=16$) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% stężeń w stanie równowagi. Stan równowagi jest uzyskiwany w drugim dniu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg raz na dobę i 1,5 mg/kg mc. raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągnięte w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik stężenia enoksaparyny jest o około 15% większy w stosunku do jednokrotnego podania produktu leczniczego. Stężenie enoksaparyny w stanie stacjonarnym można łatwo określić na podstawie właściwości farmakokinetycznych po podaniu jednokrotnej dawki produktu leczniczego. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia podczas średniej ekspozycji o około 65% większej w stosunku do jednokrotnego wstrzyknięcia oraz średniej rozpiętości dawek wynoszącej od 1,2 do 0,52 j.m./ml. W oparciu o właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny można stwierdzić, że różnica stężeń w stanie stacjonarnym jest przewidywalna i mieści się w zakresie wartości skutecznych.

Aktywność anti-IIa osocza po podskórnym podaniu produktu jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anti-Xa. Średnia maksymalna aktywność anti-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 1,5 mg/kg mc. raz na dobę.

- **Dystrybucja**

Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny wynosi około 5 litrów i jest zbliżona do objętości krwi.

- **Wydalenie i metabolizm**

Enoksaparyna jest produktem leczniczym o małym klirensie; średni klirens anty-Xa osocza wynosi 0,74 l/godz. po podaniu 1,5 mg/kg mc. enoksaparyny w 6-godzinym wlewie dożylnym.

Wydalenie enoksaparyny wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 4 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego.

Enoksaparyna jest głównie metabolizowana w wątrobie w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i depolimeryzacji, rozpadając się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalenie nerkowe aktywnych i nieaktywnych fragmentów wynosi 40% dawki.

- **Charakterystyka w poszczególnych populacjach**

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań właściwości farmakokinetycznych enoksaparyny w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości te są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych, z zachowaną prawidłową czynnością nerek. Jednak, ponieważ z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny może być zmniejszona (patrz punkt 4.4, 4.2 oraz 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Obserwowano liniową współzależność między klirensiem anty-Xa osocza i klirensiem kreatyniny, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Działanie anty-Xa enoksaparyny wyrażone w wartościach AUC ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodną (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min.) i umiarkowaną (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min.) niewydolnością nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min.), pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4 oraz 4.2).

Masa ciała

Po wielokrotnym podawaniu enoksaparyny w dawce 1,5 mg/kg raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające działanie anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30 do 48 kg/m²) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała. Wartości A_{max} nie ulegają zwiększeniu. Po podskórnym podaniu niemodyfikowanej dawki enoksaparyny pacjentom z otyłością, obserwowano mniejszy klirens.

W przypadku stosowania dawek niemodyfikowanych w zależności od masy ciała pacjentów, stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg następuje 50% zwiększenie działania anty-Xa u kobiet o małej masie ciała (< 45 kg) oraz 27% zwiększenie tego działania w analogicznej grupie mężczyzn (< 57 kg) w porównaniu do wartości odnotowanych u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Pacjenci hemodializowani

Badanie przeprowadzone w tej grupie pacjentów wykazało, że szybkość eliminacji enoksaparyny jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej, jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe po dożylnym podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego o wielkości 0,25 lub 0,50 mg/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu określenia potencjalnych właściwości rakotwórczych enoksaparyny.

W badaniach *in vitro*, w tym teście Ames, w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy oraz teście aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich oraz w badaniach *in vivo* - teście aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura, nie stwierdzono działania mutagennego enoksaparyny.

W badaniach dotyczących wpływu na zdolność rozmnażania się samców i samic szczura, którym podawano enoksaparynę podskórnie w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę stwierdzono, że enoksaparyna nie ma niekorzystnego działania. Badania dotyczące działania teratogennego enoksaparyny przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę podskórnie w dawkach do 30 mg/kg mc./dobę nie stwierdziły działania teratogennego lub działania toksycznego na płód związanego z obecnością enoksaparyny.

W badaniach na szczurach i psach, którym podawano produkt drogą podskórną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez okres 13 tygodni oraz w badaniach na szczurach i małpach, którym podawano produkt drogą podskórną i dożylną w dawce 10 mg/kg mc./dobę przez okres 26 tygodni, oprócz działania enoksaparyny jako leku przeciwzakrzepowego, nie stwierdzono działań niepożądanych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne

Nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Wstrzyknięcie dożylne

Enoksaparynę można bezpiecznie podawać po rozcieńczeniu w roztworze fizjologicznym (0,9% NaCl) lub 5% roztworze glukozy w wodzie.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.
Nie stosować po upływie terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,2 ml.
10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,4 ml.
2 lub 10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,6 ml.
2 lub 10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,8 ml.
2 lub 10 ampułko-strzykawk z igłą po 1 ml.

Ampułko-strzykawki umieszczone w blisterach, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75 014 Paryż, Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0483 (20 mg/0,2 ml)
R/0484 (40 mg/0,4 ml)
7748 (60 mg/0,6 ml)
7750 (80 mg/0,8 ml)
7749 (100 mg/1 ml)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.10.1990/13.03.2008 (20 mg/0,2 ml)
30.10.1990/13.03.2008 (40 mg/0,4 ml)
26.06.1998/13.03.2008 (60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml i 100 mg/1 ml)

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Lipiec 2011