

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neoparin, 20 mg/0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań
Neoparin, 40 mg/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań
Neoparin, 60 mg/0,6 ml, roztwór do wstrzykiwań
Neoparin, 80 mg/0,8 ml, roztwór do wstrzykiwań
Neoparin, 100 mg/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka 20 mg zawiera enoksaparynę sodową (*Enoxaparinum natriicum*) 20 mg/0,2 ml.

Jedna ampulko-strzykawka 40 mg zawiera enoksaparynę sodową (*Enoxaparinum natriicum*) 40 mg/0,4 ml.

Jedna ampulko-strzykawka 60 mg zawiera enoksaparynę sodową (*Enoxaparinum natriicum*) 60 mg/0,6 ml.

Jedna ampulko-strzykawka 80 mg zawiera enoksaparynę sodową (*Enoxaparinum natriicum*) 80 mg/0,8 ml.

Jedna ampulko-strzykawka 100 mg zawiera enoksaparynę sodową (*Enoxaparinum natriicum*) 100 mg/1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

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 internistycznych 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

Dawkowanie

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej

U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej), zalecana dawka enoksaparyny to 20 mg podskórnie 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 podskórnie raz na dobę, pierwsza dawka 12 godzin przed zabiegiem.

Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych 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)

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

Enoksaparynę 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 produktami leczniczymi 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, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA)

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, 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)

Zalecana dawka enoksaparyny to 30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 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 (kwas acetylosalicylowy 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.

Szczególne grupy pacjentów

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

(Patrz punkt 4.4 oraz 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności 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 mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów <75 lat</i>	
30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 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 szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 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 mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat)</i>	
0,75 mg/kg mc. podskórnice dwa razy na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie 75 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnice)	1 mg/kg mc. podskórnice raz na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (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 ciężkimi zaburzeniami czynności 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.

Umiarkowane lub łagodne zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, jednakże wskazane jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Masa ciała

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

Znieczulenie podpajęczynówkowe i (lub) znieczulenie zewnątrzoponowe

U pacjentów poddawanych znieczuleniu podpajęczynówkowemu i (lub) zewnątrzoponowemu należy zachować szczególną ostrożność. Może być konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 4.4).

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).

Szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus)

W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, leczenie można rozpocząć pojedynczym szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus), 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.

Ampułka-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-strzykawek 20 mg i 40 mg nie należy usuwać banieczki powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki.

Ampułka-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 szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) – tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

Do szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) należy stosować fiolki 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 szybkim podaniu (bolus) 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 sodową, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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

Ogólne

Nie należy stosować heparyn drobnocząsteczkowych zamiennie, ponieważ różnią się one między sobą procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa, jednostkami oraz dawkowaniem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Wymaga to specjalnej uwagi i zgodności ze wskazaniami dla każdego innego produktu leczniczego.

Zwiększone ryzyko krwotoku

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu (patrz pkt 4.8). W przypadku wystąpienia krwawienia należy określić miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Enoksaparynę, tak jak w przypadku innej terapii przeciwzakrzepowej, 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 niedokrwieny,
- niewyrównane ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- retinopatia cukrzycowa,
- niedawno przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub oftalmologiczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

Trombocytopenia spowodowana stosowaniem heparyny

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

Ryzyko wystąpienia trombocytopenii spowodowanej stosowaniem heparyn może utrzymywać się przez kilka lat. W przypadku, gdy podejrzewa się występowanie trombocytopenii spowodowanej stosowaniem heparyny testy agregacji płytek krwi wykonywane *in vitro* mają ograniczoną wartość diagnostyczną. Decyzja o stosowaniu enoksaparyny w tych przypadkach może zostać podjęta jedynie po konsultacji z ekspertem w tej dziedzinie.

Monitorowanie liczby płytek krwi

Istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, 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 produkty lecznicze moczopędne oszczędzające potas. Ryzyko hiperkaliemii wydaje się większe podczas długotrwałego leczenia, ale hiperkaliemia jest zwykle przemijająca. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii 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 podpajęczynówkowe i (lub) znieczulenie zewnątrzoponowe

Podobnie jak po zastosowaniu innych produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, jednoczesne podanie enoksaparyny i wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego

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 zewnątrzoponowych 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 związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny i znieczulenia lub leczenia przeciwbólowego dordzeniowo lub z wykorzystaniem podpajęczynówkowej lub zewnątrzoponowej 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. Jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany.

Wprowadzenie lub usunięcie cewnika należy wykonać przynajmniej po 12 godzinach od podania małych dawek enoksaparyny (20 mg raz na dobę, 30 mg raz lub dwa razy na dobę lub 40 mg raz na dobę) i przynajmniej po 24 godzinach od podania dużych dawek enoksaparyny (0,75 mg/kg mc. dwa razy na dobę, 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub 1.5 mg/kg mc. raz na dobę).

Aktywność anty-Xa jest nadal wykrywalna w tych punktach czasowych. Opóźnienie we wprowadzaniu lub usunięciu cewnika nie zapewnia, że krwiak śródrdzeniowy nie wystąpi. Pacjenci otrzymujący dawkę 0,75 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub dawkę 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę nie powinni otrzymywać drugiej dawki enoksaparyny w schemacie dwa razy na dobę. Pozwala to na większe opóźnienie umieszczenia lub usunięcia cewnika.

Chociaż nie można zastosować szczególnych zaleceń dotyczących czasu podania kolejnej dawki enoksaparyny po usunięciu cewnika, można rozważyć opóźnienie podania tej dawki o przynajmniej 4 godziny, biorąc pod uwagę ocenę korzyści w stosunku do ryzyka zarówno zakrzepicy jak i ryzyka krwawienia. Należy uwzględnić zarówno rodzaj wykonywanej procedury jak i czynniki ryzyka, które dotyczą pacjenta. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, należy uwzględnić inne czynniki, ponieważ eliminacja enoksaparyny jest wydłużona. U tych pacjentów należy rozważyć podwojenie czasu do usunięcia cewnika, po przynajmniej 24 godzinach w przypadku mniejszej dawki enoksaparyny (30 mg raz na dobę) oraz po przynajmniej 48 godzinach w przypadku większej dawki (1 mg/kg mc. na dobę).

W przypadku, gdy lekarz podejmie decyzję o podawaniu produktów przeciwzakrzepowych w czasie stosowania znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, 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 i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności zgłaszania lekarzowi któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów. Jeśli na podstawie objawów podejrzewa się występowanie krwiaka śródrdzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia, włącznie z dekompresją rdzenia kręgowego.

Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczonych enoksaparyną. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej angioplastyce wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania, można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje

się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny. 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 celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwiaka.

Sztuczne zastawki serca

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca.

Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (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 zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień.

Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności 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).

Pacjenci otyli

Pacjenci otyli są w grupie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (wskaźnik masy ciała – BMI > 30 kg/m²) nie zostało określone i nie ma zgodności co do dostosowania dawki. Pacjenci ci powinni być wnikliwie obserwowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

Badania laboratoryjne

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna nie wpływa znacząco na czas krwawienia oraz na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi lub wiązanie fibrynogenu z płytkami. W trakcie

stosowania enoksaparyny w większych dawkach może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu APTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny. Dlatego pomiary czasów APTT 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.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przed rozpoczęciem leczenia 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, kłopidogrel, glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym, produkty lecznicze działające trombolitycznie i przeciwzakrzepowo, inne produkty lecznicze 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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.

W badaniach u ludzi nie wykazano przenikania enoksaparyny 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 w okresie ciąży jedynie gdy lekarz zdecyduje o takiej konieczności.

Kobiety ciężarne ze sztucznymi zastawkami serca

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących stosowania enoksaparyny w profilaktyce przeciwzakrzepowej u ciężarnych kobiet ze sztucznymi zastawkami serca. 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) w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego, u dwóch z ośmiu badanych kobiet wystąpiły skrzepliny prowadzące do zablokowania zastawek serca i zgonu pacjentki i płodu. Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego enoksaparynę do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u ciężarnych kobiet ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Kobiety ciężarne ze sztucznymi zastawkami serca mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Ze względu na brak informacji na temat dawkowania, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w takich okolicznościach, nie zaleca się stosowania enoksaparyny u ciężarnych kobiet ze sztucznymi zastawkami serca.

Karmienie piersią

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Neoparin nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Enoksaparyna była oceniana u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali tę substancję w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1 776 pacjentów z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, otrzymujących enoksaparynę w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegach operacyjnych ortopedycznych lub w obrębie jamy brzusznej, 1 169 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, 1 578 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q i 10 176 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W badaniach tych 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 odcinka 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 wymienionych wyżej badaniach klinicznych, jak i zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego enoksaparynę do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu enoksaparyny do obrotu została określona jako „nieznana”.

Krwotoki

W badaniach klinicznych krwotoki były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi. Obejmowały one duże krwotoki, zaobserwowane nawet u 4,2% pacjentów (pacjenci po zabiegach operacyjnych chirurgicznych¹). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem.

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom 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 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.

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 krwipochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze były uważane za poważne.

Trombocytopenia i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom 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> Trombocyto-penia	<i>Bardzo często:</i> Trombocytoza* <i>Często:</i> Trombocyto-penia	<i>Niezbyt często:</i> Trombocyto-penia	<i>Często:</i> Trombocytoza* Trombocyto-penia <i>Bardzo rzadko:</i> Trombocytopenia immunologiczna

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

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 (patrz również Doświadczenie zebrane po wprowadzeniu enoksaparyny do obrotu)
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 <i>Niezbyt często</i> : pęcherzowe zapalenie skóry
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 (bliżej nieokreślona) w miejscu wstrzyknięcia.

**aktywność aminotransferaz >3 krotnie ponad górną granicę normy.

Doświadczenia zebrane po wprowadzeniu enoksaparyny do obrotu

Następujące działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego enoksaparynę do obrotu. Te działania pochodzą ze spontanicznych raportów, dlatego ich częstość występowania oznaczona jest jako „nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Reakcja anafilaktyczna i (lub) anafilaktoidalna, w tym wstrząs.

Zaburzenia układu nerwowego

- Ból głowy.

Zaburzenia naczyniowe

- Zgłaszano przypadki krwiaków śródrzeniowych (lub krwiaków w obrębie kanału kręgowego) podczas jednoczesnego stosowania enoksaparyny i wykonania znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego lub punkcji rdzeniowej. Działania te powodowały różnego stopnia uszkodzenia neurologiczne, w tym także długotrwałe lub nieprzemijające porażenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Niedokrwistość krwotoczna.
- Przypadki trombocytopenii immunoalergiczej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).
- Eozynofilia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Uszkodzenie komórek wątroby.
- Cholestatyczne uszkodzenie wątroby.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej

- Osteoporoza występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny po podaniu dożylnym, pozustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. 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.

Leczenie

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 w infuzji w dawce 0,5 mg na 1 mg enoksaparyny. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%). 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: B01A B05

Enoksaparyna jest heparyną o małej masie cząsteczkowej (drobnocząsteczkową) wynoszącej przeciętnie około 4 500 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). W działaniu przeciwzakrzepowym enoksaparyny pośredniczy antytrombina III (ATIII).

Poza aktywnościami anty-Xa i anty-IIa, w badaniach z udziałem zdrowych ochotników, pacjentów, a także w badaniach na modelach nieklinicznych zidentyfikowano dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe enoksaparyny. Obejmują one zależne od ATIII hamowanie aktywności 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*) ze 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 zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby zbadano 3 171 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 podskórnie 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. podskórnie co 12 godzin lub do grupy przyjmującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną z dawkowaniem korygowanym w oparciu o czas częściowej trombolastyny 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).

4 716 pacjentów było poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej z podawaniem produktu leczniczego 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 podskórnie nie dawniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonika, dożylnie 0,3 mg/kg mc. enoksaparyny, o ile ostatni produkt leczniczy był podany podskórnie ponad 8 godzin przed wypełnieniem balonika.

Podczas porównania skuteczności enoksaparyny względem heparyny niefrakcjonowanej stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędownego 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 pierwszorzędowy 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 produktu leczniczego fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym badanym.

Stwierdzono znamienne korzyść terapeutyczną 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 enoksaparyny. 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 opisywane są głównie na podstawie badań czasu trwania aktywności anty-Xa w osoczu, 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 anty-Xa i anty-IIa prowadzone jest zwykle 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 anty-Xa, wynosi około 100%. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu.

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

Po podaniu enoksaparyny w szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) w dawce 30 mg, a następnie podskórnym w dawce 1 mg/kg mc. co 12 godzin, uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anty-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml ($n=16$) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% stężenia w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny uzyskiwany był w drugim dniu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek. Zmienność wewnątrzosobnicza i międzyosobnicza jest mała.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg raz na dobę i 1,5 mg/kg mc. raz na dobę zdrowym ochotnikom stan stacjonarny był osiąganym w 2. dniu leczenia, a stężenie w stanie stacjonarnym było około 15% wyższe w stosunku do stężenia osiąganego po jednokrotnym podaniu. 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, przy 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 enoksaparyny jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anti-Xa. Po wielokrotnym podaniu w dawce odpowiednio 1 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 1,5 mg/kg mc. raz na dobę średnia maksymalna aktywność anti-IIa występowała około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Enoksaparyna jest głównie metabolizowana w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja

Enoksaparyna jest substancją o małym klirensie; średni klirens aktywności anti-Xa wynosi 0,74 l/godz. po podaniu 1,5 mg/kg mc. enoksaparyny w 6-godzinnej infuzji dożylniej. Eliminacja 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. Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu enoksaparyny wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych fragmentów wynosi 40% dawki.

Charakterystyka w poszczególnych populacjach

Pacjenci w podeszłym wieku

W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych, z 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 zaburzeniami czynności nerek

Obserwowano liniową zależność między klirensiem aktywności anti-Xa i klirensiem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Działanie anti-Xa enoksaparyny wyrażone w wartościach AUC ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 aktywność anti-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

enoksaparyny pacjentom z otyłością, w dawkach niedostosowanych do masy ciała, obserwowano obniżony klirens.

W przypadku stosowania dawek niedostosowywanych do 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, 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 podskórną 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 podskórną w dawkach do 30 mg/kg mc. dobowo, nie ujawniły działania teratogennego enoksaparyny lub działania toksycznego na płód.

W badaniach toksyczności 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 przeciwwzakrzepowego enoksaparyny 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.

Szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) – jedynie w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

Enoksaparynę można bezpiecznie podawać po rozcieńczeniu w roztworze soli fizjologicznej (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. Produkt można również przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) jednak nie dłużej niż 1 miesiąc. Nie zamrażać.

Nie stosować po upływie terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy, tłoczkiem oraz igłą w osłonce, w blistrze PVC/papier lub PVC/przezroczysta folia, w tekturowym pudełku.

2 lub 10 ampułko-strzykawk z igłą po 0,2 ml

2 lub 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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa
ul. Chełmska 30/34
00-725 Warszawa, Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr (20 mg/0,2 ml)

Pozwolenie nr (40 mg/0,4 ml)

Pozwolenie nr (60 mg/0,6 ml)

Pozwolenie nr (80 mg/0,8 ml)

Pozwolenie nr (100 mg/1 ml)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO