

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clexane forte, 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka 120 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 120 mg/0,8 ml.

Jedna ampułko-strzykawka 150 mg zawiera *Enoxaparinum natricum* (enoksaparyna sodowa) 150 mg/1 ml.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- 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).
- Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- **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 co najmniej 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.

- **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**

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. dwa razy na dobę	1 mg/kg mc. raz na dobę
1,5 mg/kg mc. raz na dobę	1 mg/kg mc. raz na dobę

**Zaleca się wprowadzenie następujących zmian podczas stosowania profilaktycznych dawek enoksaparyny:**

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

Enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciach podskórnych (w celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo – zatorowej, w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej i zawału serca bez załamka Q) lub do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego (w celu zapobiegania tworzeniu się pozaustrojowych skrzepów podczas hemodializy).

Enoksaparyny nie wolno podawać domięśniowo.

Ampułko-strzykawką jest gotowa do bezpośredniego użycia.

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. 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.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na enoksaparynę, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdza
- 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 kwasicą 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 porażeń. 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 leczniczego (1,5 mg/kg mc. 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 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 przeszłornej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych**

U pacjentów, u których niestabilna dławica piersiowa jest leczona 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 przeszłornej 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 krwiaka.

- **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 w tej grupie 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, klopidogrel, 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 <sup>35</sup>S 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 <sup>35</sup>S 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 ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Działania niepożądane niezaobserwowane 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, obserwowane u najwyżej 4,2% pacjentów (pacjenci po zabiegach operacyjnych chirurgicznych<sup>1</sup>). 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 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 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 krwiaków śródrzeniowych (lub krwiaków 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)

<sup>1</sup> 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  $\geq 2$  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 <i>Niezbyt często</i> : 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 (to zjawisko 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 anti-Xa i anti-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**

W dużym wieloośrodkowym badaniu, z podwójnie ślepą 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).

## **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 podskórną dawek odpowiednio 20; 40; 1 i 1,5 mg/kg mc.

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 osiągane 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 anti-Xa enoksaparyny wynosi około 5 litrów i jest zbliżona do objętości krwi.

- **Wydalenie i metabolizm**

Enoksaparyna jest produktem leczniczym o małym klirensie; średni klirens anti-Xa osocza wynosi 0,74 l/godz. po podaniu 1,5 mg/kg mc. enoksaparyny w 6-godzinnym 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 anti-Xa osocza i klirensiem kreatyniny, 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 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 anti-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30 do 48 kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu do osób z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała. Wartości A<sub>max</sub> 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 anti-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 dotyczące bezpieczeństwa**

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**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

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

Ampułko-strzykawki umieszczone w blistrach, w tekturowym pudełku.

## **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**

Aventis Pharma  
RPR House  
50 Kings Hill Avenue  
West Malling  
Kent ME19 4AH  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

8914 (120 mg/0,8 ml)  
8915 (150 mg/1 ml)

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

21.08.2001/07.11.2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lipiec 2011