

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clexane, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka 0,2 ml zawiera 20 mg *Enoxaparinum natrium* (enoksaparyna sodowa) 20 mg/0,2 ml.

Jedna ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 40 mg *Enoxaparinum natrium* (enoksaparyna sodowa) 40 mg/0,4 ml.

Jedna ampułko-strzykawka 0,6 ml zawiera 60 mg *Enoxaparinum natrium* (enoksaparyna sodowa) 60 mg/0,6 ml.

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 80 mg *Enoxaparinum natrium* (enoksaparyna sodowa) 80 mg/0,8 ml.

Jedna ampułko-strzykawka 1 ml zawiera 100 mg *Enoxaparinum natrium* (enoksaparyna sodowa) 100 mg/1 ml.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej.
- Zapobieganie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej**

U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 podskórną 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 podskórną 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 powiklanej bądź niepowiklanej zatorowością płucną**

Enoksaparynę można podawać podskórną, 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. podskórną 2 razy na dobę.

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

- **Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA)**

Zalecana dawka enoksaparyny to 1 mg/kg mc. podskórną 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, podskórną 1 mg/kg mc., a następnie 1 mg/kg mc. podskórną co 12 godzin (w odniesieniu do dwóch pierwszych dawek maksymalnie po 100 mg podskórną, następne dawki 1 mg/kg mc. podskórną). Dawkowanie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat – patrz punkt 4.2.

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

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

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

- **Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy**

Zalecana 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 ( $\geq 75$  lat), nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).

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

W odniesieniu do innych wskazań, zmniejszenie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 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 punkty 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. podskórnie dwa razy na dobę	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę
1,5 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę
<i>Leczenie świeżego zawału mięśniowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów &lt;75 lat</i>	
30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie, a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę (maksymalnie po 100 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)	30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i dodatkowo, bezpośrednio po wstrzyknięciu dożylnym, 1 mg/kg mc. podskórnie a następnie 1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)
<i>Leczenie świeżego zawału mięśniowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat)</i>	
0,75 mg/kg mc. podskórnie dwa razy na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie po 75 mg w odniesieniu do każdej z dwóch pierwszych dawek podanych podskórnie)	1 mg/kg mc. podskórnie raz na dobę bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) (maksymalnie 100 mg w odniesieniu do pierwszej dawki podanej podskórnie)

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

Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
40 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę
20 mg podskórnie raz na dobę	20 mg podskórnie raz na dobę

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

#### **Umiarkowane lub łagodne zaburzenia czynności nerek**

Chociaż nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, jednak 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 otyłych lub o małej masie ciała (patrz punkty 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 należy 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 tylną-boczną 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 stosowania ampułko-strzykawek 20 mg i 40 mg nie należy usuwać pęcherzyka 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 fiołki zawierające większą liczbę dawek. Enoksaparynę należy podawać przez cewnik wprowadzony do układu żylnego. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać wystarczającą objętością soli fizjologicznej lub roztworu glukozy przed i po dożylnym szybkim podaniu (bolus) enoksaparyny, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu leczniczego. Enoksaparynę można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym (0,9% roztwór sodu chlorku) lub 5% roztworem wodnym glukozy.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na enoksaparynę sodową, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe.
- Ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia.
- Ciężkie zaburzenia krzepnięcia krwi.
- Duże krwawienia.
- Trombocytopenia u pacjentów z dodatnim wynikiem testu agregacji płytek krwi *in vitro* w obecności enoksaparyny.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy.
- Udar (z wyłączeniem udaru powstałego w wyniku zatoru).
- Zwiększone ryzyko krwotoku.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- **Ogólne**

Nie należy stosować heparyn drobnocząsteczkowych zamiennie, ponieważ różnią się one między sobą procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anti-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 punkt 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 przeżyty udar niedokrwienny,
- 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 występowania 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. Trombocytopenia zazwyczaj występuje między 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną. Dlatego należy rozważyć regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przed i podczas stosowania enoksaparyny. Po zaobserwowaniu istotnego zmniejszenia ilości płytek krwi (od 30% do 50% początkowej wartości), enoksaparynę należy natychmiast odstawić i zastosować inne leczenie.

- **Hiperkaliemia**

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

- **Znieczulenie podpajęczynówkowe i (lub) znieczulenie zewnątrzoponowe**

Jednoczesne podanie enoksaparyny i wykonanie znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego, może spowodować powstanie krwaka śródrzeniowego. Może to prowadzić do długotrwałych lub trwałych porażań. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny w dawkach 40 mg na dobę lub mniejszych. Ryzyko krwaka śródrzeniowego zwiększa się w przypadku podawania większych dawek enoksaparyny, używania po operacji stałych cewników

zewnątrzołonowych lub jednolczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływalających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwalpalnych (patrz punkt 4.5). Ryzyko krwiaka śródrzeniowego wydaje się także większe w przypadku pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnych nakłuć osi mózgowo-rzeniowej lub u pacjentów po operacjach rdzenia lub z deformacjami rdzenia w wywiadzie.

W celu ograniczenia ryzyka krwawienia do kanału kręgowego związanego z jednolczesnym stosowaniem enoksaparyny i znieczulenia lub leczenia przeciwalowego z wykorzystaniem podpajęczynówkowej lub zewnątrzołonowej drogi podawania produktów leczniczych, należy uwzględnic właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika przeprowadzać w czasie, gdy działanie przeciwalzrzepowe enoksaparyny jest słabe. Jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwalzrzepowego 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 wprowadzeniu lub usunięciu cewnika nie zapewnia, że krwiak śródrzeniowy 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 uwzględnic zarówno rodzaj wykonywanej procedury jak i czynniki ryzyka, które dotyczą pacjenta. U pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min., należy uwzględnic 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 leków przeciwalzrzepowych w czasie stosowania znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzołonowego lub nakłucia lędźwiowego, konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i regularne monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń 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 śródrzeniowego, 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 punkty 4.2 oraz 5.2).

- **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

U pacjentów z zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania leczniczych oraz profilaktycznych dawek enoksaparyny. Chociaż nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, jednak należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów podczas leczenia enoksaparyną (patrz punkty 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/m<sup>2</sup>) 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 zaburzeniami 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 rozpoczęciem leczenia enoksaparyną należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie konieczne. Są to: salicylany o działaniu ogólnym, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z ketorolakiem, dekstran, tyklopidyna, klopidoogrel, glikokortykosteroidy o działaniu ogólnym, leki działające trombolitycznie i przeciwzakrzepowo, inne leki przeciw płytkowe, 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 <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, ten produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży jedynie gdy lekarz zdecyduje o takiej konieczności (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Clexane w profilaktyce przeciwzakrzepowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym (przeprowadzonym w południowej Afryce) z udziałem pacjentek w ciąży 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 oraz zgonu pacjentki i płodu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4). 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.

##### Karmienie piersią

U szczurów w okresie laktacji stężenie <sup>35</sup>S-enoksaparyny lub jej znakowanych metabolitów w mleku jest bardzo małe.

Nie wiadomo czy niezmiennona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania enoksaparyny.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Clexane 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 żylnych chorobie zakrzepowo-zatorowej po zabiegach operacyjnych ortopedycznych lub w obrębie jamy brzusznej, 1169 pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, otrzymujących enoksaparynę w zapobieganiu żylnych 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 różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu żylnych chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym chirurgicznym lub u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń enoksaparynę stosowano w dawce 40 mg podskórnie raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT), powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną (ang. pulmonary embolism, PE), 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 wynosił 30 mg w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), 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 ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „nieznana”.

### Krwotoki

W badaniach klinicznych, krwotoki były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi.

Obejmowały one duże krwotoki, zaobserwowane u najwyżej 4,2% pacjentów (pacjenci po zabiegach 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 jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	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.

<sup>1</sup> U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, powikłania w postaci krwotoku były uważane za poważne, jeżeli: (1) krwotok powodował istotne zdarzenie kliniczne lub (2) towarzyszyło mu obniżenie stężenia hemoglobiny

o  $\geq 2$  g/dl lub transfuzja 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. 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 internistycznych unieruchomionych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<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  $> 400 \times 10^9/l$

### Inne, ważne z punktu widzenia klinicznego, działania niepożądane

Działania te są przedstawione poniżej, niezależnie od wskazań, 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 produktu leczniczego 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

### **Doświadczenie zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Następujące działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego Clexane do obrotu. Te działania niepożądane pochodzą ze spontanicznych raportów i 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 krwiałków śródrzeniowych (lub krwiałków 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 immunoalergicznej 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 i 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

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny po podaniu dożylnym, pozaustrojowym 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 chlorowodorku 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. Po 12 godzinach od wstrzyknięcia enoksaparyny podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: heparyna i pochodne.

Kod ATC: B 01AB 05

#### Mechanizm działania

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) lub przeciwtrrombinową (około 28 j.m./mg). Te aktywności przeciwzakrzepowe są pośredniczone przez antytrombinę III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zostały zidentyfikowane w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz 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 (ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (ang. von Willebrand factor, AWF) 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 podwójnie ślełą próbą, zbadano 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej, bądź z zawałem serca bez załamka Q. Wybrani losowo pacjenci otrzymali doustnie kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 100 do 325 mg raz na dobę w skojarzeniu z dożylną infuzją niefrakcjonowanej heparyny w dawce dostosowanej indywidualnie do czasu APTT lub w skojarzeniu z enoksaparyną podawaną 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 niefrakcjonowaną 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 przeszkronej angioplastyki naczyń wieńcowych (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) lub pomostowania tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass graft, 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, wybrano losowo do grupy przyjmującej enoksaparynę 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 lub do grupy przyjmującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej indywidualnie do czasu APTT przez okres 48 godzin. Wszyscy pacjenci byli także leczeni kwasem acetylosalicylowym przez minimum 30 dni. Schemat dawkowania enoksaparyny był dostosowany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami

czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Enoksaparynę w postaci wstrzyknięć podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez okres maksimum 8 dni (do zdarzenia, które nastąpiło wcześniej).

4716 pacjentów było poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej z podawaniem leku przeciwzakrzepowego z zastosowaniem zasady zamaskowania badanego produktu leczniczego. W przypadku grupy pacjentów stosujących enoksaparynę, przezskórną angioplastykę wieńcową wykonano bez odstawienia enoksaparyny (bez zmiany produktu leczniczego) podawanej według schematu ustalonego w poprzednich badaniach, tzn.:

- bez dodatkowego dawkowania, o ile ostatnia dawka była podana podskórnie przed upływem 8 godzin przed wypełnieniem balonika,
- dożylnie 0,3 mg/kg mc. enoksaparyny, o ile ostatnia dawka była podana podskórnie ponad 8 godzin przed wypełnieniem balonika.

Podczas porównania skuteczności enoksaparyny względem heparyny niefrakcjonowanej stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego zgon z dowolnej przyczyny lub powtórny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po doborze losowym (9,9% w grupie enoksaparyny w porównaniu z 12% 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 z leczeniem 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 leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym produktem leczniczym.

Stwierdzono znamienne korzyść terapeutyczną z zastosowania enoksaparyny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną wśród pacjentów poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej w okresie 30 dni po doborze losowym (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 z grupą heparyny (12,2%) co odpowiada zmniejszeniu ryzyka względnego o 17% na korzyść stosowania produktu leczniczego Clexane.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Charakterystyka ogólna

Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny badano głównie w kategoriach czasu trwania aktywności anty-Xa w osoczu, a także aktywności anty-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym.

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

### 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 leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.

Przeciętna maksymalna aktywność anti-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 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 podskórnym dawek odpowiednio: 20 mg; 40 mg; 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.

Po podaniu produktu leczniczego 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 anti-Xa 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% stężeń w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest uzyskiwany w drugim dniu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek. Zmienność wewnątrzosobnicza i międzypersoniczna 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, 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 ze średnim stężeniem o około 65% większym w stosunku do jednokrotnego wstrzyknięcia oraz średnim maksymalnym stężeniem produktu leczniczego i minimalnym stężeniem produktu leczniczego wynoszącym odpowiednio 1,2 i 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 w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego 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.

### 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 produktem leczniczym o małym klirensie; średni klirens anti-Xa w osoczu 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 wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

### **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 punkty 4.4, 4.2 oraz 5.2).

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Obserwowano liniową współzależność między klirensen anty-Xa w osoczu i klirensen kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Stężenie anty-Xa w stanie stacjonarnym wyrażone w wartościach AUC ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 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 punkty 4.4 oraz 4.2).

### **Masa ciała**

Po wielokrotnym podskórnym podawaniu enoksaparyny w dawce 1,5 mg/kg mc. raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30 do 48 kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała. Wartości  $A_{max}$  nie ulegają zwiększeniu. Po podskórnym podaniu pacjentom z otyłością, obserwowano mniejszy dostosowany do masy ciała klirens.

W przypadku stosowania dawek niedostosowanych do masy ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 40 mg następuje 52% zwiększenie stężenia anty-Xa u kobiet o małej masie ciała (< 45 kg) oraz 27% zwiększenie tego stężenia w analogicznej grupie mężczyzn (< 57 kg) w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

### **Pacjenci hemodializowani**

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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



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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

#### **Wstrzyknięcie podskórne**

Nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi.

#### **Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) – jedynie w świeżym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST**

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

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Ampułko-strzykawki umieszczone w blistrach, w tekturowym pudełku.

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**

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

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

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

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

Clexane, 100 mg/ml (20 mg/0,2 ml i 40 mg/0,4 ml)  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 października 1990.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 marca 2013.

Clexane, 100 mg/ml (60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml i 100 mg/1 ml)  
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 1998.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 marca 2013.

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

01/2015