

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10 000 IU/ml (100 mg/ml) инжекционен разтвор:

КЛЕКСАН 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки

CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml solution for injection in pre-filled syringes

КЛЕКСАН 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки

CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml solution for injection in pre-filled syringes

КЛЕКСАН 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки

CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml solution for injection in pre-filled syringes

КЛЕКСАН 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки

CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml solution for injection in pre-filled syringes

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 2 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 20 mg) в 0,2 ml вода за инжекции.

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

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 4 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 40 mg) в 0,4 ml вода за инжекции.

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

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 6 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 60 mg) в 0,6 ml вода за инжекции.

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

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа еноксапарин натрий (enoxaparin sodium) 8 000 IU анти-Ха активност (еквивалентни на 80 mg) в 0,8 ml вода за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Еноксапарин натрий е биологично вещество, получено чрез алкална деполимеризация на хепарин бензилов естер, получен от свинска чревна лигавица.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, без цвят до жълтеникав разтвор, pH 5.5-7.5

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клексан е показан при възрастни за:

- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск, по-специално такива, които са подложени на ортопедична операция или обща хирургия, включително онкологична операция.



- Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване (например остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции или ревматични заболявания) и намалена подвижност, с повишен риск от венозен тромбоемболизъм
- Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), с изключение на БЕ, който изисква тромболитична терапия или хирургично лечение.
Продължително лечение на дълбок венозен тромбоемболизъм (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), и предотвратяване на рецидивите при пациенти с активен рак.
- Предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.
- Остър коронарен синдром:
 - Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента, в комбинация с ацетилсалицилова киселина перорално (NSTEMI).
 - Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), включително пациенти, които трябва да бъдат лекувани медикаментозно или с последваща перкутанна коронарна интервенция (PCI).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Профилактика на венозна тромбоемболична болест при хирургични пациенти с умерен и висок риск

Индивидуалният тромбоемболичен риск при пациентите може да се изчисли с помощта на валидиран модел за стратификация на риска.

- При пациенти с умерен риск от тромбоемболизъм, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 2000 IU (20 mg) веднъж дневно, приложени чрез подкожна (s.c.) инжекция. При операции с умерен риск, предоперативното започване на приложението (2 часа преди хирургичната интервенция) на 2000 IU (20 mg) еноксапарин натрий е с доказана ефикасност и безопасност.
При пациенти с умерен риск, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи за минимален период от 7-10 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване). Профилактиката трябва да продължи, докато пациентът вече не е със значително намалена подвижност.
- При пациенти с висок риск от тромбоемболизъм, препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно, приложени чрез s.c. инжекция, като за предпочитане се започне 12 часа преди операцията. Ако има нужда от започване на предоперативната профилактика с еноксапарин натрий по-рано от 12 часа (напр. високорискови пациенти в очакване на отложена ортопедична операция), последната инжекция трябва да се приложи не по-късно от 12 часа преди операцията и да се възобнови 12 часа след операцията.
 - При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 5 седмици.
 - При пациенти с висок риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), подложени на коремна или тазова операция поради карцином, се препоръчва удължаване на антитромбозната профилактика до 4 седмици.

Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти

Препоръчителната доза еноксапарин натрий е 4000 IU (40 mg) веднъж дневно чрез s.c. инжекция. Лечението с еноксапарин натрий се назначава за минимум 6 до 14 дни, в зависимост от статуса на възстановяване (напр. раздвижване) на пациента. Не е установена полза от лечение за повече от 14 дни.

Лечение на ДВТ и БЕ

Еноксапарин натрий трябва да се приложи s.c. като инжекция от 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжекция от 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно.



Схемата трябва да бъде избрана от лекаря на базата на индивидуална оценка, включително оценка на риска от тромбоемболизъм и риска от кървене. Схемата от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), приложени веднъж дневно, трябва да се използва при пациенти без усложнения, с нисък риск от рецидив на ВТЕ. Схемата от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложени два пъти дневно, трябва да се използва при всички други пациенти, като тези със затлъстяване, със симптоматична БЕ, карцином, рецидивираща ВТЕ или проксимална венозна тромбоза (на илиачната вена).

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се назначава за период средно 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия (вж. “Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти“ в края на точка 4.2).

При продължителното лечение на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) и белодробен емболизъм (БЕ), и предотвратяване на рецидивите при пациенти с активен рак, лекарите трябва да оценят внимателно индивидуалния риск за пациента за тромбоемболизъм и за риск от кървене.

Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена 2 пъти дневно с подкожни (s.c.) инжекции за 5 до 10 дни, последвано от подкожна инжекция 150 IU/kg (1.5 mg/kg) веднъж дневно за до 6 месеца. Ползата от продължителната антикоагулантна терапия трябва да се преоцени след 6 месеца лечение.

Предотвратяване на образуването на тромби по време на хемодиализа

Препоръчителната доза е 100 IU/kg (1 mg/kg) еноксапарин натрий.

При пациенти с висок риск от кървене, дозата трябва да се намали до 50 IU/kg (0,5 mg/kg) за двоен съдов достъп или 75 IU/kg (0,75 mg/kg) за единичен съдов достъп.

По време на хемодиализа еноксапарин натрий трябва да се инжектира в артериалната кръвна линия в началото на диализната сесия. Ефектът на тази доза обикновено е достатъчен за сесия от 4 часа; ако обаче се открият фибринови пръстени, например след по-дълга от нормалното сесия, може да се приложи допълнителна доза от 50 IU до 100 IU/kg (0,5 до 1 mg/kg).

Липсват данни при пациенти, които използват еноксапарин натрий за профилактика или лечение и по време на хемодиализни сесии.

Остър коронарен синдром: лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента и лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

- Препоръчителната доза еноксапарин натрий за лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа чрез s.c. инжекция, приложена в комбинация с антитромбоцитна терапия. Лечението трябва да се приложи за най-малко 2 дни и да продължи до постигане на клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечение е от 2 до 8 дни.
Ацетилсалицилова киселина се препоръчва при всички пациенти без противопоказания, при начална перорална натоварваща доза от 150–300 mg (при нелекувани с ацетилсалицилова киселина пациенти) и поддържаща доза от 75–325 mg/ден дългосрочно, независимо от стратегията на лечение.
- За лечение на остър STEMI препоръчителната доза еноксапарин натрий е единична интравенозна (i.v.) болус инжекция от 3000 IU (30 mg) плюс доза от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c., последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg), приложена s.c. на всеки 12 часа (максимално 10 000 IU (100 mg) за всяка от първите две s.c. дози). Едновременно трябва да се приложи подходяща антитромбоцитна терапия, например ацетилсалицилова киселина перорално (75 mg до 325 mg веднъж дневно), освен ако няма противопоказания. Препоръчителната продължителност на лечение е 8 дни, или до изписване от болницата, което се случи първо. Когато се прилага в комбинация с тромболитично средство (фибринолитично специфично или не фибрин специфично), еноксапарин натрий трябва да се прилага 15 минути преди до 30 минути след началото на фибринолитичната терапия.
 - За дозировка при пациенти на възраст над ≥ 75 години вижте точка “Старческа възраст”.



- При пациенти, лекувани с PCI, ако последната s.c. доза еноксапарин натрий е приложена по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, не е необходима допълнителна доза. Ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона, трябва да се приложи интравенозен болус еноксапарин натрий 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при педиатричната популация не са установени.

Старческа възраст

За всички показания, с изключение на STEMI, не е необходимо намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, освен ако бъбречната функция не е нарушена (вж. по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4).

За лечение на остър STEMI при пациенти в старческа възраст ≥ 75 години не трябва да се прилага начална интравенозна болус доза. Трябва да се започне със 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа (максимална доза 7500 IU (75 mg) само за всяка от първите две s.c. дози, последвано от 75 IU/kg (0,75 mg/kg) s.c. за останалите дози). За дозировката при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция вижте по-долу „бъбречно увреждане“ и точка 4.4.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 5.1 и 5.2) и е необходимо повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

- Тежко бъбречно увреждане

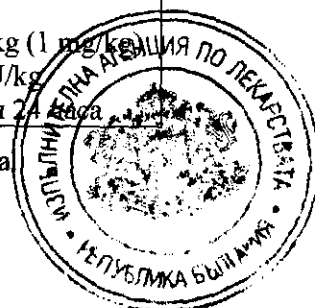
Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради липса на данни при тази популация извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

Таблица за дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [15-30] ml/min):

Показание	Схема на прилагане
Профилактика на венозна тромбоемболична болест	2000 IU (20 mg) s.c. веднъж дневно
Лечение на ДВТ и БЕ	100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно
Продължително лечение на ВТЕ и БЕ при пациенти с активен рак	100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно
Лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. веднъж дневно
Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст под 75 години)	1 x 3000 IU (30 mg) i.v. болус плюс 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа
Лечение на остър STEMI (пациенти на възраст над 75 години)	Без начална i.v. болус доза, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. и след това 100 IU/kg (1 mg/kg) телесно тегло s.c. на всеки 24 часа

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанието при хемодиализа

- Умерено и леко бъбречно увреждане



Въпреки че не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане, препоръчва се да се извършва внимателно клинично проследяване.

Начин на приложение

Клексан не трябва да се прилага интрамускулно.

При профилактика на венозна тромбоемболична болест след хирургична интервенция, лечение на ДВТ и БЕ, продължително лечение на ВТЕ и БЕ при пациенти с активен рак, лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI, еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез s.c. инжекция.

- При остър STEMI, лечението трябва да се започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.
- За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа, се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за незабавна употреба.

- Техника на подкожно инжектиране:

За предпочитане е инжектирането да се извършва при легнало положение на пациента.

Еноксапарин натрий се прилага чрез дълбоко s.c. инжектиране.

При използване на предварително напълнените спринцовки не изгонвайте въздушното мехурче от спринцовката преди инжектиране, за да избегнете загуба на част от лекарствения продукт. Когато количеството от лекарството, което трябва да се инжектира, трябва да се коригира въз основа на телесното тегло на пациента, използвайте градуираните предварително напълнени спринцовки за да достигнете необходимия обем чрез изхвърляне на излишъка преди инжектиране. Моля, имайте предвид, че в някои случаи не е възможно да се постигне точната доза поради деленията на спринцовката и в такъв случай обемът се закръгля до най-близкото деление.

Приложението трябва да се извършва при редуване на лявата и дясната антеролатерална или постеролатерална част на коремната стена.

Иглата трябва да се въвежда в цялата си дължина вертикално в кожна гънка, внимателно прихваната между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се освобождава до завършване на инжектирането. След приложение не разтривайте мястото на инжектиране.

Бележка за предварително напълнените спринцовки, снабдени с автоматична система за безопасност: Системата за безопасност се задейства в края на инжекцията.

В случай на самостоятелно приложение, пациентите трябва да бъдат съветвани да спазват указанията, дадени в листовката, включена в опаковката на това лекарство.

- Интравенозна (болус) инжекция (само за показаниято остър STEMI):

При остър STEMI лечението трябва да започне с единична i.v. болус инжекция, незабавно последвана от s.c. инжекция.

Еноксапарин натрий трябва да се прилага чрез интравенозна система.

За интравенозно инжектиране може да се използва многодозов флакон или предварително напълнена спринцовка.

Не трябва да се смесва или прилага едновременно с други лекарства. За да се избегне възможно смесване на еноксапарин натрий с други лекарства, избраният i.v. достъп трябва да се промива с достатъчно количество физиологичен разтвор или разтвор на декстроза преди и след всяко болус приложение на еноксапарин натрий за промиване на порта от лекарството. Еноксапарин



натрий може да се прилага безопасно с обикновен физиологичен разтвор (0,9%) или 5% декстроза във вода.

○ Начален болус 3000 IU (30 mg)

За началния болус 3000 IU (30 mg) с използване на градуирана предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, отстранете излишния обем, за да останат само 3000 IU (30 mg) в спринцовката. Дозата от 3000 IU (30 mg) може да се инжектира директно в i.v. система.

○ Допълнителен болус за PCI, когато последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

При пациенти, лекувани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), трябва да се приложи допълнителен i.v. болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg), ако последното s.c. приложение е повече от 8 часа преди раздуването на балона.

За да се осигури точност на малкия обем, който трябва да се инжектира, препоръчително е лекарството да се разрежи до 300 IU/ml (3 mg/ml).

За да се получи разтвор 300 IU/ml (3 mg/ml), препоръчително е да се използва 6000 IU (60 mg) предварително напълнена спринцовка еноксапарин натрий, и 50 ml инфузионен сак (т.е. обикновен физиологичен разтвор (0,9%) или 5% декстроза във вода), както следва:

Изтеглете 30 ml от инфузионния сак със спринцовка и изхвърлете течността. Инжектирайте цялото съдържание на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натрий предварително напълнена спринцовка в 20-те ml, останали в сака. Внимателно смесете съдържанието на сака. Изтеглете необходимия обем разрежен разтвор със спринцовка за приложение в i.v. система.

След като разреждането приключи, обемът за инжектиране може да се изчисли по следната формула [Обем разрежен разтвор (ml) = Тегло на пациента (kg) x 0,1] или с помощта на таблицата по-долу. Препоръчва се разреждането да се извърши непосредствено преди употреба.



Обем, който да се инжектира през i.v. система след приключване на разреждането при количество на активното вещество 300 IU (3 mg/ml).

Тегло	Необходима доза 30 IU/kg (0,3 mg/kg)		Обем, който да се инжектира след разреждане до крайно количество на активното вещество 300 IU (3 mg/ml)
	[Kg]	IU	
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

• **Инжектиране в артериална линия:**

За предотвратяване образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа се прилага през артериалната линия на диализния кръг.

Преминаване от еноксапарин натрий на перорални антикоагуланти

- *Преминаване от еноксапарин натрий на витамин К антагонисти (VKA)*

Клиничното проследяване и лабораторните изследвания [протромбиново време, изразено като Международно нормализирано съотношение (INR)] трябва да бъдат засилени, за да се проследява ефекта от VKA.

Тъй като има интервал преди VKA да достигне своя максимален ефект, лечението с еноксапарин натрий трябва да продължи при постоянна доза толкова дълго, колкото е необходимо, за да се поддържа INR в рамките на желаните терапевтичен диапазон за показанието при два последователни теста.

При пациенти, които в момента получават VKA, VKA трябва да се прекрати и първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи, когато INR падне под терапевтичния диапазон.



- *Преминаване от еноксапарин натрий на директни перорални антикоагуланти (DOAC)*

При пациенти, които в момента получават еноксапарин натрий, еноксапарин натрий трябва да се прекрати и да се започне DOAC 0 до 2 часа преди времето за следващото планирано приложение на еноксапарин натрий, съгласно КХП на DOAC.

При пациенти, които в момента получават DOAC, първата доза еноксапарин натрий трябва да се приложи в момента, когато трябва да се приеме следващата доза DOAC.

Приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция

Ако лекарят реши да приложи антикоагулация в условията на епидурална или спинална анестезия/аналгезия или лумбална пункция, се препоръчва внимателно неврологично проследяване поради риска от невроаксиални хематомы (вж. точка 4.4).

- При дози, използвани за профилактика

Трябва да се спазва интервал без пункциране с продължителност най-малко 12 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при профилактични дози и поставянето на игла или катетър.

При продължителни техники трябва да се спазва подобен интервал, или да се изчака най-малко 12 часа преди свалянето на катетъра.

При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра или свалянето му до най-малко 24 часа.

2-часовото предоперативно започване на еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) не е съвместимо с невроаксиална анестезия.

- При дози, използвани за лечение

Трябва да се спазва интервал без пункциране с продължителност най-малко 24 часа между последната инжекция еноксапарин натрий при терапевтични дози и поставянето на игла или катетър (вж. също точка 4.3).

При продължителни техники трябва да се спазва подобно отлагане от 24 часа преди свалянето на катетъра.

При пациенти с креатининов клирънс [15-30] ml/min, трябва да се обмисли удвояване на времето за пункция/поставяне на катетъра, или сваляне до най-малко 48 часа.

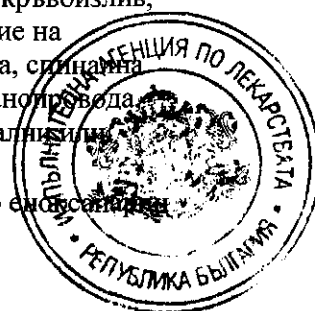
Пациентите, които получават дози два пъти дневно (напр. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) два пъти дневно, или 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно) трябва да пропуснат втората доза еноксапарин натрий, за да има достатъчен интервал преди поставяне или сваляне на катетъра. В тези времеви точки има все още откриваеми нива на анти-Ха активност и тези интервали не са гаранция, че ще се избегне образуването на невроаксиален хематом.

Също така трябва да се има предвид да не се използва еноксапарин натрий най-малко 4 часа след спинална/епидурална пункция или след свалянето на катетъра. Отлагането трябва да се базира на оценка на съотношението полза/риск, като се вземе предвид както рискът от тромбоза, така и рискът от кървене в условията на процедурата и рисковите фактори при пациента.

4.3 Противопоказания

Еноксапарин натрий е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (LMWH), или към някоя от останалите съставки, изброени в точка 6.1;
- Аназнеза за имуномедирана, хепарин-индуцирана тромбоцитопения (НИТ) през последните 100 дни или наличие на антитела в циркулацията (вж. също точка 4.4);
- Клинично значимо активно кървене и състояния, свързани с висок риск от кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт, стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразование с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, спинална или офталмологична операция, доказани или предполагаеми варици на хранопровода, артериовенозни малформации, съдови аневризми или сериозни интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии;
- Спинална или епидурална анестезия или локорегионална анестезия, когато еноксапарин натрий е използван за лечение в последните 24 часа (вж. точка 4.4).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- *Общи*

Еноксапарин натрий не може да се използва взаимнозаменяемо (единица за единица) с други нискомолекулни хепарини (LMWHs). Тези лекарствени продукти се различават по процес на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха и анти-IIa активност, единици, дозировка и клинична ефикасност и безопасност. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответната биологична активност (напр. антитромбинова активност и тромбоцитни взаимодействия). Ето защо е необходимо специално внимание и спазване на указанията за употреба, специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

- *Анамнеза за хепарин-индуцирана тромбоцитопения (НИТ) (>100 дни)*

Употребата на еноксапарин натрий при пациенти с анамнеза за имуномедирана НИТ през последните 100 дни или при наличие на антитела в циркулацията е противопоказана (вж. точка 4.3). Антителата в циркулацията може да персистират няколко години.

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза (>100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без антитела в циркулацията. Решението да се използва еноксапарин натрий в такъв случай трябва да се вземе само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след като са обсъдени алтернативни лечения, различни от хепарин (напр. данапароид натрий или лепирудин).

- *Проследяване броя на тромбоцитите*

При пациенти с рак с брой на тромбоцитите под 80 g/L, антикоагулантно лечение може да се обсъди индивидуално за всеки отделен случай и се препоръчва внимателно проследяване.

Риск от антияло-медирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения е налице и при нискомолекулните хепарини (LMWHs). Ако възникне тромбоцитопения, тя обикновено се явява между 5-ия и 21-ия ден след началото на лечението с еноксапарин натрий.

Рискът от НИТ е по-голям при постоперативни пациенти, най-вече след сърдечна операция, и при пациенти с рак.

Поради това се препоръчва да се изследва броят на тромбоцитите преди започването на терапията с еноксапарин натрий и след това редовно в хода на лечението.

Ако има клинични симптоми, насочващи към НИТ (нов епизод на артериален и/или венозен тромбоемболизъм, болезнени кожни лезии на мястото на инжектиране, алергични или анафилактични реакции по време на лечението), броят на тромбоцитите трябва да се измери. Пациентите трябва да са наясно, че може да се появят такива симптоми и ако това се случи, те трябва да информират своя лекар.

На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение на броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалната стойност), лечението с еноксапарин натрий трябва незабавно да се прекрати и пациентите да преминат на друго алтернативно антикоагулантно лечение, различно от хепарин.

- *Кръвоизливи*

Както и при другите антикоагуланти, може да възникне кървене на различни места. Ако настъпи кървене, трябва да се установи източникът на кръвоизлива и да се започне подходящо лечение.

Еноксапарин натрий, както и всякакъв друг вид антикоагулантна терапия трябва да се използва с повишено внимание при състояния с повишена вероятност от кървене, като например:

- нарушена хемостаза,
- анамнеза за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- тежка артериална хипертония,
- скорошна диабетна ретинопатия,
- неврохирургична или офталмологична операция,
- съпътстваща употреба на лекарства, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.5).



- *Лабораторни изследвания*

При дози, прилагани за профилактика на венозен тромбоемболизъм, еноксапарин натрий не повлиява значимо времето на кървене и общите кръвни коагулационни показатели, нито повлиява тромбоцитната агрегация или свързването на фибриногена с тромбоцитите. При по-високи дози е възможно да се получи удължаване на aPTT (активирано парциално тромбопластиново време) и AСТ (активирано време на съсирване). Удължаването на aPTT и AСТ не е линейно свързано с увеличена антитромбозна активност на еноксапарин натрий и поради това тези показатели са неподходящи и ненадеждни за проследяване на активността на еноксапарин натрий.

- *Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция*

Спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция не трябва да се извършват в рамките на 24 часа от приложението на еноксапарин натрий в терапевтични дози (вж. също точка 4.3). Съобщени са случаи на невроксиални хематоми при едновременна употреба на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция, които са довели до продължителна или трайна парализа. Тези усложнения са редки при схеми на прилагане на еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) веднъж дневно или по-малко. Рискът от тези събития е по-висок при използването на постоянни епидурални катетри в следоперативния период, при едновременно приложение на други лекарства, повлияващи хемостазата като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), при травматично или многократно пунктиране на спиналното/епидуралното пространство или при пациенти с предишна операция на гръбначния стълб или деформация на гръбначния стълб.

За намаляване на потенциалния риск от кървене, свързано с епидурална или спинална анестезия/аналгезия и едновременно приложение на еноксапарин натрий, трябва да се вземе предвид фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (вж. точка 5.2). Поставянето и отстраняването на епидурален катетър или лумбална пункция е най-добре да се извършва, когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък; все пак, точното време за достигане на достатъчно нисък антикоагулантен ефект при всеки пациент не е известно. При пациенти с креатининов клирънс [15-30 ml/min], са необходими допълнителни съображения, тъй като елиминирането на еноксапарин натрий е по-продължително (вж. точка 4.2).

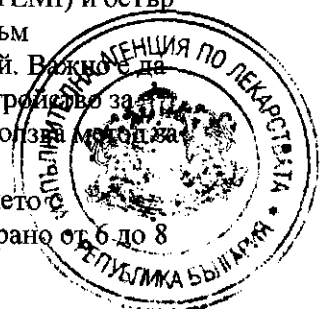
Ако лекарят реши да приложи антикоагулантна терапия в случай на епидурална/спинална анестезия или лумбална пункция, трябва да се извършва често проследяване, с цел да се открият каквито и да било признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болка в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят своя лекар, ако усетят който и да било от гореспоменатите признаци и симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми на спинален хематом, трябва спешно да се започне диагностициране и лечение, включително декомпресия на гръбначния мозък, въпреки че такова лечение може да не предотврати неврологичните последици.

- *Кожна некроза/кожен васкулит*

Има съобщения за кожна некроза и кожен васкулит при употреба на LMWHs, при които е необходимо незабавно прекъсване на лечението.

- *Процедури за перкутанна коронарна реваскуларизация*

За намаляване до минимум на риска от кървене след съдова манипулация в хода на лечението на нестабилна стенокардия, миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI) и остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI), строго се придържайте към препоръчителните интервали между инжектирането на дозите еноксапарин натрий. Важно е да се постигне хемостаза в мястото на пункция след PCI. В случай че се използва устройство за затваряне на съдовия достъп, дезилето може да се отстрани незабавно. Ако се използва мануална компресия, дезилето трябва да се отстрани 6 часа след последната интравенозна/подкожна инжекция еноксапарин натрий. Ако е необходимо лечението с еноксапарин натрий да се продължи, следващата доза трябва да се назначи не по-рано от 6 до 8



часа след отстраняването на дезилето. Мястото на пункция трябва да се наблюдава за признаци на кървене или образуване на хематоми.

- *Остър инфекциозен ендокардит*

Употреба на хепарин обикновено не се препоръчва при пациенти с остър инфекциозен ендокардит поради риска от мозъчен кръвоизлив. Ако такава употреба се счита за абсолютно необходима, решението трябва да се вземе само след внимателна оценка на индивидуалното съотношение полза/риск.

- *Механични сърдечни клапни протези*

Приложението на еноксапарин натрий не е достатъчно проучено за нуждите на тромبوпрофилактиката при пациенти с механични протези на сърдечните клапи. Съобщава се за изолирани случаи на тромбоза на протезирана сърдечна клапа при пациенти с механични протези на сърдечните клапи, получаващи еноксапарин натрий за тромبوпрофилактика. Смушаващи фактори, включващи подлежащо заболяване и недостатъчни клинични данни, ограничават възможността за оценка на тези случаи. Някои от тези случаи са бременни жени, при които тромбозата е довела до смърт на майката и плода.

- *Бременни жени с механични протези на сърдечните клапи*

Приложението на еноксапарин натрий за тромبوпрофилактика при бременни жени с механични протези на сърдечните клапи не е достатъчно проучено. При клинично проучване при бременни жени с механични сърдечни клапи, получаващи еноксапарин натрий (100 IU/kg два пъти дневно (1 mg/kg два пъти дневно)) с цел понижаване на риска от тромбоемболизъм, при 2 от 8 жени са се образували тромби, довели до блокиране на клапата, което е довело до смърт на майката и плода. Има отделни постмаркетингови съобщения за клапна тромбоза при бременни жени с механични сърдечни клапи по време на прилагането на еноксапарин натрий за тромبوпрофилактика. При бременните жени със сърдечни клапи, протезирани с механична протеза, може да има повишен риск от тромбоемболизъм.

- *Старческа възраст*

Не се наблюдава тенденция към увеличаване на кървенето при хора в старческа възраст в профилактичния дозов диапазон. Пациентите в старческа възраст (особено пациенти на 80 и повече години) може да са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене, в терапевтичния дозов диапазон. Препоръчва се внимателно клинично проследяване и намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани за остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (вж. точки 4.2 и 5.2).

- *Бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. При тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване като може да се обмисли и биологично проследяване чрез измерване на анти-Ха активността (вж. точки 4.2 и 5.2).

Еноксапарин натрий не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <15 ml/min) поради липса на данни при тази популация, извън показанието предотвратяване на образуването на тромби в екстракорпоралното кръвообращение по време на хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-30 ml/min), тъй като експозицията на еноксапарин натрий е значително повишена, се препоръчва корекция на дозата в терапевтичния и профилактичния дозов диапазон (вж. точка 4.2).

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) бъбречно увреждане.

- *Чернодробно увреждане*

Еноксапарин натрий трябва да се използва с повишено внимание при чернодробно увреждане поради повишен потенциал за кървене. Коригирането на дозата на базата на проследяване на нивата на анти-Ха активността не е надеждно при пациенти с чернодробна цироза и се препоръчва (вж. точка 5.2)



- **Ниско телесно тегло**

При жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (<57 kg), е наблюдавано увеличаване на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (некоригирани според теглото), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Поради това, при такива пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване (вж. точка 5.2).

- **Пациенти със затлъстяване**

Пациентите със затлъстяване са с повишен риск от тромбоемболизъм. Безопасността и ефикасността на профилактичните дози при пациенти със затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) не са напълно определени и няма консенсус относно коригирането на дозата. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тромбоемболизъм.

- **Хиперкалиемия**

Хепарините могат да потиснат надбъбречната секреция на алдостерон, което води до хиперкалиемия (вж. точка 4.8), особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, предшестваща метаболитна ацидоза, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повишават калия (вж. точка 4.5). Плазмените нива на калий трябва да се следят редовно, особено при пациенти, изложени на риск.

- **Проследяемост**

Нискомолекулните хепарини са биологични лекарствени продукти. За да се подобри проследяемостта на LMWH, се препоръчва медицинските специалисти да записват търговското име и партидният номер на приложения продукт в досието на пациента.

- **Натрий**

За пациенти, които получават дози повече от 210 mg/ден, това лекарство съдържа повече от 24 mg натрий във всяка доза. Това е еквивалентно на 1,2% от максимално препоръчвания от СЗО дневен прием 2 g натрий за възрастен.

- **Остра генерализирана екзентематозна пустулоза**

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) с неизвестна честота. Когато се предписва лекарството пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и трябва да бъдат наблюдавани внимателно за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи за тези реакции, прилагането на еноксапарин трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се помисли за алтернативно лечение (при необходимост).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приложение не се препоръчва:

- *Лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точка 4.4)*

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти, повлияващи хемостазата, да се прекратят преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Ако комбинацията е показана, еноксапарин натрий трябва да се използва при внимателно клинично и лабораторно проследяване, ако е подходящо. Тук се включват лекарствени продукти като:

- салицилати за системно приложение, ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози и НСПВС, включително кеторолак,
- други тромболитици (напр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (вж. точка 4.2).

Едновременна употреба с повишено внимание:

Следните лекарствени продукти могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при повишено внимание:



- *Други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, като например:*
 - инхибитори на тромбоцитната агрегация, включително ацетилсалицилова киселина, приложена с антиагрегантна доза (кардиопротекция), клопидогрел, тиклопидин и гликопротеин П₂/П₁ антагонисти, показани при остър коронарен синдром, поради риск от кървене.
 - декстран 40,
 - системни глюкокортикоиди.
- *Лекарствени продукти, повишаващи нивата на калий:*

Лекарствени продукти, които повишават серумните нива на калий, могат да се прилагат едновременно с еноксапарин натрий при внимателно клинично и лабораторно наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма данни, че еноксапарин натрий преминава плацентарната бариера по време на втория и третия триместър от бременността. Няма информация за първия триместър. Проучванията при животни не показват данни за фетотоксичност или тератогенност (вж. точка 5.3). Данните при животни показват, че преминаването на еноксапарин натрий през плацентата е минимално.

Еноксапарин натрий трябва да се прилага по време на бременност, само ако е клинично необходимо.

Бременните жени, които получават еноксапарин натрий, трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене или прекомерна антикоагулация и трябва да бъдат предупредени относно риска от кървене. Като цяло наличните данни показват, че няма доказателства за повишен риск от кръвоизлив, тромбоцитопения или остеопороза в сравнение с риска, наблюдаван при жени, които не са бременни, освен този, който се наблюдава при бременни жени с изкуствени сърдечни клапи (вж. точка 4.4).

Ако се планира епидурална анестезия, се препоръчва лечението с еноксапарин натрий да се преустанови преди това (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали непромененият еноксапарин се екскретира в кърмата при хора. При плъхове в период на лактация, преминаването на еноксапарин или неговите метаболити в млякото е много ниско. Пероралната абсорбция на еноксапарин натрий е малко вероятна. Клексан може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма клинични данни за еноксапарин натрий по отношение на фертилитета. Проучванията при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

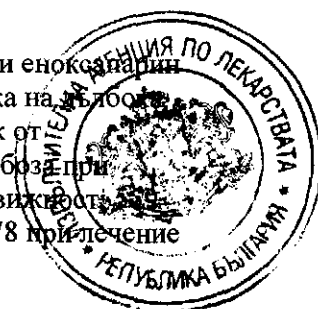
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин натрий не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Еноксапарин натрий е оценен при повече от 15 000 пациенти, които са приемали еноксапарин натрий в клинични изпитвания. В това число са включени 1 776 за профилактика на дълбока венозна тромбоза, след ортопедична или коремна операция при пациенти с риск от тромбоемболични усложнения; 1 169 за профилактика на дълбока венозна тромбоза при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднена подвижност; 1 578 при лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия; 1 578 при лечение



на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец и 10 176 при лечение на остър STEMI.

Схемата на прилагане на еноксапарин натрий по време на тези клинични изпитвания варира в зависимост от показанията. Дозата на еноксапарин натрий е 4 000 IU (40 mg) s.c. веднъж дневно за профилактика на дълбока венозна тромбоза след хирургична операция или при консервативно лекувани пациенти с остри заболявания и силно затруднено движение. При лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) със или без белодробна емболия (БЕ) пациентите, приемащи еноксапарин натрий, са получавали дози от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа или 150 IU/kg (1,5 mg/kg) s.c. веднъж дневно. В клиничните изпитвания за лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец са прилагани дози 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа, а в клиничното проучване за лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента схемата на прилагане на еноксапарин натрий е 3 000 IU (30 mg) i.v. болус, последвана от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа.

Кръвоизливи, тромбоцитопения и тромбоцитоза са най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания (вж. точка 4.4 и „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Профилът на безопасност на еноксапарин при продължително лечение на ВТЕ и БЕ при пациенти с активен рак е подобен на профила му на безопасност при лечение на ВТЕ и БЕ.

Във връзка с лечението с еноксапарин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустилуза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Други нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и съобщавани по време на постмаркетинговия опит (*показва реакциите от постмаркетинговия опит), са подробно изброени по-долу.

Честотата е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Чести: кръвоизливи, хеморагична анемия*, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
- Редки: еозинофилия*, случаи на имуноалергична тромбоцитопения с тромбоза; при някои от тях тромбозата е усложнена с инфаркт на органи или исхемия на крайник (вж. точка 4.4).

Нарушения на имунната система

- Чести: алергична реакция
- Редки: анафилактични/анафилктоидни реакции, включително шок *

Нарушения на нервната система

- Чести: главоболие*

Съдови нарушения

- Редки: спинален хематом* (или невроаксиален хематом). Тези реакции са довели до различна степен на неврологично увреждане, включително продължителна или трайна парализа (вж. точка 4.4)

Хепатобилиарни нарушения

- Много чести: повишение на чернодробните ензими (главно трансаминази > 3 пъти горната граница на нормата)
- Нечести: хепатоцелуларно чернодробно увреждане*,



- Редки: холестатично чернодробно увреждане*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Чести: уртикария, пруритус, еритема
- Нечести: булезен дерматит
- Редки: алопеция*, кожен васкулит*, кожна некроза*, обичайно възникващи на мястото на инжектиране (тези явления обикновено се предшества от пурпура или инфилтрирани и болезнени еритематозни плаки).

Възли на мястото на инжектиране* (възпалителни възли, които не са кистозни образувания, изпълнени с еноксапарин). Те се разнасят след няколко дни и не трябва да са причина за прекратяване на лечението.

- С неизвестна честота: остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Редки: остеопороза* след продължителна терапия (повече от 3 месеца)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Чести: хематом на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, други реакции на мястото на инжектиране (напр. оток, кръвоизлив, свръхчувствителност, възпаление, уплътнение, болка или реакция)
- Нечести: локално дразнене; кожна некроза на мястото на инжектиране

Изследвания

- Редки: хиперкалиемия*(вж. точки 4.4 и 4.5).

Описание на избрани нежелани реакции

Кръвоизливи

Те включват масивни кръвоизливи, съобщени при 4,2 % от пациентите (хирургични пациенти). Някои от тези случаи са били летални. При хирургични пациенти хеморагичните усложнения се считат за сериозни, ако (1) кръвоизливът причинява значимо клинично събитие или (2) е придружен от намаляване на хемоглобина ≥ 2 g/dl или трансфузия на 2 или повече единици кръвни продукти. Ретроперитонеалните и вътречерепните кръвоизливи винаги се считат за сериозни.

Както и при другите антикоагуланти, кръвоизлив може да настъпи при наличие на съществуващи рискови фактори като: органични лезии със склонност към кървене, инвазивни процедури или едновременна употреба на лекарства, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.4 и 4.5).



Системо-органен клас	Профилактика при хирургични пациенти	Профилактика при консервативно лекувани пациенти	Лечение при пациенти с ДВТ със или без БЕ	Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак	Лечение при пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец	Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт със ST елевация
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много чести: Кръвоизлив ^a Редки: Ретроперитонеален кръвоизлив	Чести: Кръвоизлив ^a	Много чести: Кръвоизлив ^a Нечести: Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив	Чести^b: Кръвоизлив	Чести: Кръвоизлив ^a Редки: Ретроперитонеален кръвоизлив	Чести: Кръвоизлив ^a Нечести: Вътречерепен кръвоизлив Ретроперитонеален кръвоизлив

^a: като хематом, екхимоза, различна от тази на инжекционното място, раневи хематом, хематурия, епистаксис и стомашно-чревен кръвоизлив.

^b: честотата се основава на ретроспективно проучване на регистър, включващ 3526 пациенти (вж. точка 5.1)

Тромбоцитопения и тромбоцитоза) (вж. точка 4.4 мониториране на броя на тромбоцитите)

Системо-органен клас	Профилактика при хирургични пациенти	Профилактика при консервативно лекувани пациенти	Лечение при пациенти с ДВТ с или без БЕ	Продължително лечение на ДВТ и БЕ при пациенти с активен рак	Лечение на пациенти с нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец	Лечение при пациенти с остър миокарден инфаркт с ST елевация
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Много чести: Тромбоцитоза ^b Чести: Тромбоцитопения	Нечести: Тромбоцитопения	Много чести: Тромбоцитоза ^b Чести: Тромбоцитопения	Нечести: Тромбоцитопения	Нечести: Тромбоцитопения	Чести: Тромбоцитоза ^b Тромбоцитопения Много редки: Имуноалергична тромбоцитопения

^b: Повишени тромбоцити >400 G/L

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еноксапарин натрий при деца не са установени (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8 , 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Случайното предозиране с еноксапарин натрий след интравенозно, екстракорпорално или подкожно приложение може да доведе до хеморагични усложнения. След перорален прием дори на високи дози, няма вероятност еноксапарин натрий да бъде абсорбиран.

Лечение

Антикоагулантните ефекти до голяма степен могат да бъдат неутрализирани чрез бавно интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от дозата на инжектирания еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий, ако еноксапарин натрий е бил приложен през предходните 8 часа. Инфузия от 0,5 mg протамин за всеки 100 IU (1 mg) еноксапарин натрий може да се приложи, ако еноксапарин натрий е бил приложен повече от 8 часа преди прилагането на протамин, или ако се прецени, че е необходимо да се направи втора доза протамин. 12 часа след инжектирането на еноксапарин натрий може да не се наложи прилагането на протамин. Дори и при високи дози протамин обаче анти-Ха активността на еноксапарин натрий никога не се неутрализира напълно (най-много около 60%) (вж. информацията за предписване на протаминовите соли).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромбозни средства, група на хепарина. АТС код: B01AB05

Фармакодинамични ефекти

Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин (LMWH) със средно молекулно тегло около 4 500 далтона, при който антитромбозните и антикоагулантни свойства на стандартния хепарин са разделени. Активното вещество е натриева сол.

В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий притежава висока анти-Ха активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-Па или антиромбинова активност (приблизително 28 IU/mg), със съотношение 3,6. Тези антикоагулантни свойства се медиатират чрез анти-тромбин III (АТIII), което води до антиромбозна активност при хора.

Освен анти-Ха/Па активност, допълнителни антиромбозни и противовъзпалителни свойства на еноксапарин са били установени при здрави хора и пациенти, както и при неклинични модели. Това включва АТIII-зависимо инхибиране на други коагулационни фактори, като фактор VIIa, индукция на освобождаването на ендогенен инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), както и намалено освобождаване на фактора на von Willebrand (VWF) от съдовия ендотел в кръвообращението. Известно е, че тези фактори допринасят за цялостния антиромбозен ефект на еноксапарин натрий.

Когато се използва за профилактика, еноксапарин натрий не повлиява съществено aPTT. Когато се използва за лечение, aPTT може да бъде удължено до 1,5-2,2 пъти контролното време при максимална активност.



Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на венозна тромбоемболична болест, свързана с хирургична интервенция

- Разширена профилактика на ВТЕ след ортопедична операция

В двойносляпо проучване с разширена профилактика при пациенти, подложени на протезиране на тазобедрената става, 179 пациенти без венозна тромбоемболична болест, първоначално лекувани по време на хоспитализацията с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) (n=90) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=89) за период от 3 седмици. Честотата на ДВТ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, като не са били съобщени случаи на БЕ. Не е наблюдавано масивно кървене. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

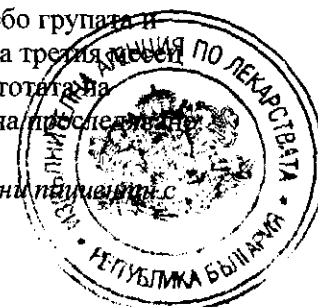
	Еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно s.c. n (%)	Плацебо веднъж дневно s.c. n (%)
Всички пациенти на разширена профилактика	90 (100)	89 (100)
Общо ВТЕ	6 (6,6)	18 (20,2)
• Общо ДВТ (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Проксимална ДВТ (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-стойност спрямо плацебо = 0,008		
#p-стойност спрямо плацебо = 0,537		

Във второ двойносляпо проучване 262 пациенти без ВТЕ болест, подложени на протезиране на тазобедрената става, първоначално лекувани, по време на хоспитализацията, с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) подкожно, са рандомизирани след изписването на схема с еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) (n=131) веднъж дневно, подкожно, или с плацебо (n=131) за период от 3 седмици. Подобно на първото проучване, честотата на ВТЕ по време на разширена профилактика е значително по-ниска за еноксапарин натрий, в сравнение с плацебо, за ВТЕ общо (еноксапарин натрий 21 [16%] спрямо плацебо 45 [34,4%]; p=0,001) и проксимална ДВТ (еноксапарин натрий 8 [6,1%] спрямо плацебо 28 [21,4%]; p<0,001). Не е открита разлика в случаите на масивно кървене между еноксапарин натрий и групата на плацебо.

- Разширена профилактика на ДВТ след онкологична хирургия

Двойносляпо, многоцентрово изпитване сравнява четириседмична и едноседмична схема на профилактика с еноксапарин натрий по отношение на безопасност и ефикасност при 332 пациенти, подложени на елективна операция за рак в коремната кухина или таза. Пациентите са получавали еноксапарин натрий (4 000 IU (40 mg) s.c.) дневно за 6 до 10 дни и след това са рандомизирани да получават еноксапарин натрий или плацебо за още 21 дни. Извършена е билатерална венография между 25 и 31-ия ден, или по-рано, ако са настъпили симптоми на венозна тромбоемболия. Пациентите са проследени в продължение на три месеца. Профилактиката с еноксапарин натрий за четири седмици след операция за рак на коремната кухина или таза значително намалява честотата на венографски потвърдена тромбоза, в сравнение с профилактика с еноксапарин натрий за една седмица. Честотата на венозна тромбоемболия в края на двойносляпата фаза е съответно 12,0 % (n=20) в плацебо групата и 4,8% (n=8) в групата на еноксапарин натрий; p=0,02. Тази разлика персистира на третия месец [13,8% спрямо 5,5% (n=23 спрямо 9), p=0,01]. Не са наблюдавани разлики в честотата на кървене или други усложнения по време на двойносляпия период или периода на проследяване.

Профилактика на венозна тромбоемболична болест при консервативно лекувани пациенти с остро заболяване и намалена подвижност



В двойносляпо, многоцентрово, паралелногрупово проучване еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) или 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно е сравнен с плацебо при профилактика на ДВТ при консервативно лекувани пациенти с тежко ограничена подвижност по време на остро заболяване (определена като разстояние, изминато пеша <10 метра за ≤3 дни). Това проучване включва пациенти със сърдечна недостатъчност (Клас III или IV по NYHA), остра дихателна недостатъчност или усложнена хронична дихателна недостатъчност и остра инфекция, или остър ревматизъм, ако е свързан с поне един рисков фактор за ВТЕ (възраст ≥75 години, рак, предишна ВТЕ, затлъстяване, варикозни вени, хормонална терапия и хронична сърдечна или дихателна недостатъчност).

Общо 1 102 пациенти са включени в проучването като 1 073 пациенти са лекувани. Лечението е продължило 6 до 14 дни (медиана на продължителност 7 дни). Когато се прилага с доза 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно подкожно, еноксапарин натрий намалява значително честотата на ВТЕ в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.

	Еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) веднъж дневно SC n (%)	Еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно SC n (%)	Плацебо n (%)
Всички консервативно лекувани пациенти по време на остро заболяване	287 (100)	291(100)	288 (100)
Общо ВТЕ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Общо ДВТ (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Проксимална ДВТ (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ВТЕ = венозни тромбоемболични събития, които включват ДВТ, БЕ и смърт, за която се счита, че има тромбоемболичен произход. * p-стойност спрямо плацебо = 0,0002			

Приблизително 3 месеца след включването, честотата на ВТЕ остава значително по-ниска в групата на лечение с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg), спрямо групата на лечение с плацебо.

Общата честотана кървене и честотата на масивно кървене са съответно 8,6% и 1,1% в групата на плацебо, 11,7% и 0,3% в групата на еноксапарин натрий 2 000 IU (20 mg) и 12,6% и 1,7% в групата на еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg).

Лечение на дълбока венозна тромбоза със или без белодробна емболия

В многоцентрово, паралелногрупово проучване 900 пациенти с остра ДВТ на долния крайник със или без БЕ са рандомизирани на стационарно (болнично) лечение с (i) еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC, (ii) еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа s.c., или (iii) хепарин i.v. болус (5 000 IU), последвано от продължителна инфузия (прилагана за постигане на aPTT от 55 до 85 секунди). Общо 900 пациенти са рандомизирани в проучването и всички пациенти са били лекувани. Всички пациенти са получавали също и варфарин натрий (дозата е коригирана в съответствие с протромбиновото време за постигане на INR от 2,0 до 3,0), като приложението е започнало до 72 часа от началото на лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин и е продължило 90 дни. Лечението с еноксапарин натрий или стандартното лечение с хепарин е приложено за най-малко 5 дни докато се постигне прицелна стойност на INR за варфарин натрий. Двете схеми с еноксапарин натрий са еквивалентни на стандартното лечение с хепарин по отношение на намаляването на риска от рецидивираща венозна тромбоемболия (ДВТ и/или БЕ). Данните за ефикасност са представени в таблицата по-долу.



	Еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно SC n (%)	Еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно SC n (%)	Хепарин коригирано въз основа на aPTT i.v. терапия n (%)
Всички лекувани пациенти с ДВТ със или без БЕ	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Общо ВТЕ (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Само ДВТ (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Проксимална ДВТ (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
БЕ (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ВТЕ = венозно тромбоемболично събитие (ДВТ и/или БЕ) *95% доверителни интервали за разликите в лечението за общите събития на ВТЕ са: - еноксапарин натрий веднъж дневно спрямо хепарин (-3,0 до 3,5) - еноксапарин натрий на 12 часа спрямо хепарин (-4,2 до 1,7).			

Честотата на масивно кървене е съответно 1,7% в групата на еноксапарин натрий 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, 1,3% в групата на еноксапарин натрий 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 2,1% в групата на хепарин.

Продължително лечение на дълбок венозен тромбоемболизъм (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ), и предотвратяване на рецидиви при пациенти с активен рак

В клинични проучвания с ограничен брой пациенти, докладваната честота на рецидивиращ ВТЕ при пациенти, лекувани с еноксапарин, прилаган веднъж или два пъти дневно за 3 до 6 месеца изглежда сравнима с тази на варфарин.

Ефективността в реални условия е оценена при група от 4451 пациенти със симптоматичен ВТЕ и активен рак от мултинационалния регистър RIETE на пациенти с ВТЕ и други тромботични състояния. 3526 пациенти са получили s.c. еноксапарин до 6 месеца и 925 пациенти са получавали тинзапарин или далтепарин s.c. От тези 3 526 пациенти, получавали лечение с еноксапарин, 891 пациенти са били лекувани с 1,5 mg/kg веднъж дневно като първоначална терапия и продължително лечение до 6 месеца (само веднъж дневно), 1854 пациенти за получили първоначално 1,0 mg/kg режим на дозиране два пъти дневно и продължително лечение до 6 месеца (само два пъти дневно), и 687 пациенти са получили 1,0 mg/kg два пъти дневно като първоначална терапия последвано от 1,5 mg/kg веднъж дневно (два пъти дневно-един път дневно) като продължително лечение до 6 месеца. Средната и медианна продължителност на лечението до промяна на режима на дозиране е съответно 17 дни и 8 дни. Няма значима разлика в честотата на рецидивите на ВТЕ между двете групи на лечение (вижте таблицата), като еноксапарин постига предварително зададения критерий за не-инфериорност от 1,5 (HR, коригиран от съответните ковариати 0.817, 95% CI: 0.499-1.336;). Няма статистически значима разлика между двете групи на лечение по отношение на относителните рискове за голямо (фатално или нефатално) кървене и смърт от всички причини.

Таблица. Ефикасот и безопасот и резултати за безопасот в проучването RIETE

Резултати	Еноксапарин n=3526	Други LMWH n=925	Коригирани рискови коефициенти Еноксапарин / други LMWH [95% доверителен интервал]



Рецидиви на ВТЕ	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Голямо кървене	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Не-голямо кървене	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Обща смърт	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

Преглед на резултатите за всеки режим на лечение, използван в проучването RIETECAT за завършилите 6-тия месец, е даден по-долу:

Таблица. 6-месечни резултати при пациенти, завършили 6-месечно лечение, по различни режими на лечение

Резултати N (%) (95% CI)	Еноксапарин в всички режими на лечение N=1432	Еноксапарин всички режими на лечение					ЕУ разрешени LMWH N=428
		Еноксапарин OD N=444	Еноксапарин BID N=529	Еноксапарин BID до OD N=406	Еноксапарин н OD до BID N=14	Еноксапарин Повече от една промяна N=39	
Рецидиви на ВТЕ	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Голямо кървене (фатално и не-фатално)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Не-голямо кървене с клинично значение	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
Всички причини за смърт	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Фатален БЕ или фатално кървене, свързано със смърт	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) =	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*Всички данни с 95% CI

Лечение на нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента
В голямо многоцентрово проучване 3 171 пациенти, включени в острата фаза на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец са рандомизирани да получават в комбинация с ацетилсалицилова киселина (100 до 325 mg веднъж дневно) еноксапарин натрий s.c. 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин i.v., коригиран въз основа на aPTT. Пациентите са лекувани в болница за минимум 2 дни и максимум 8 дни, до постигане на клинично стабилизиране, реваскуларизационни процедури или изписване от болница. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намалява комбинираната честота на стенокардия, миокарден инфаркт и смърт, с намаление от 19,8 на 16,6% (16,2% намаление на относителния риск) на 14-ия ден. Това намаляване на комбинираната честота се поддържа след 30 дни (от 23,3 на 19,8% намаление на относителния риск с 15%).



Няма значими разлики в честотата на масивни кръвоизливи, въпреки по-голямата честота на кръвоизлив на мястото на подкожно инжектиране.

Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента

В голямо многоцентрово проучване 20 479 пациенти със STEMI, подходящи за фибринолитична терапия, са рандомизирани да получават еноксапарин натрий като единичен i.v. болус 3,000 IU (30 mg) плюс подкожна инжекция 100 IU/kg (1 mg/kg), последвана от подкожна инжекция на 100 IU/kg (1 mg/kg) на всеки 12 часа или нефракциониран хепарин интравенозно, коригиран въз основа на aPTT, в продължение на 48 часа. Всички пациенти са лекувани също и с ацетилсалицилова киселина за минимум 30 дни. Стратегията за дозиране на еноксапарин натрий е коригирана при няколко пациенти с тежко бъбречно увреждане и при хора в старческа възраст най-малко 75 години. Подкожните инжекции на еноксапарин натрий са прилагани до изписване от болница или за максимален период от осем дни (което настъпи първо).

4 716 пациенти са били подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI). Те получават антитромботична терапия със заслепено изследвано лекарство. Ето защо при пациентите на еноксапарин натрий PCI трябва да се извърши на фона на прилагане на еноксапарин натрий (без смяна) по схемата, установена в предишните проучвания, т.е. без прилагане на допълнителна доза, ако последното подкожно приложение е извършено по-малко от 8 часа преди раздуването на балона, и с интравенозен болус 30 IU/kg (0,3 mg/kg) еноксапарин натрий, ако последното подкожно приложение е извършено повече от 8 часа преди раздуването на балона.

Еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, значително намалява честотата на първичната крайна точка, която е съставна от смърт по всякаква причина, или миокарден реинфаркт в първите 30 дни след рандомизацията [9,9 % в групата на еноксапарин натрий, спрямо 12,0 % в групата на нефракциониран хепарин], с намаление на относителния риск със 17% ($p < 0,001$).

Ползите от лечението с еноксапарин натрий, видими за редица резултати за ефикасност, настъпват на 48-ия час, когато е налице намаление с 35% на относителния риск от миокарден реинфаркт, в сравнение с лечението с нефракциониран хепарин ($p < 0,001$).

Благоприятният ефект на еноксапарин натрий по отношение на първичната крайна точка се наблюдава във всички основни подгрупи, включително възраст, пол, локализация на инфаркта, анамнеза за диабет, анамнеза за предишен миокарден инфаркт, вид на приложението фибринолитик и време до лечение с изпитваното лекарство.

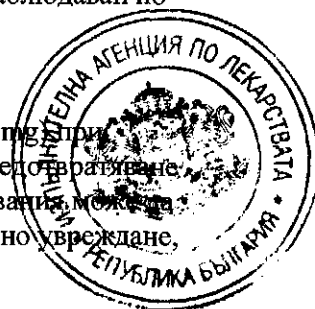
Наблюдава се значима полза от лечението с еноксапарин натрий, в сравнение с нефракциониран хепарин, при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция в рамките на 30 дни след рандомизацията (намаление на относителния риск с 23%), или които са лекувани консервативно (намаление на относителния риск с 15%, $p = 0,27$ за взаимодействие). Честотата на 30-дневната съставна крайна точка от смърт, миокарден реинфаркт или вътречерепен кръвоизлив (мярка за нетната клинична полза) е значимо по-ниска ($p < 0,0001$) в групата на еноксапарин натрий (10,1%), в сравнение с групата на хепарин (12,2%), което представлява намаление на относителния риск със 17% в полза на лечението с еноксапарин натрий.

Честотата на масивно кървене на 30-ия ден е значително по-висока ($p < 0,0001$) в групата на еноксапарин натрий (2,1%) спрямо групата на хепарин (1,4%). Наблюдавана е по-висока честота на стомашно-чревен кръвоизлив в групата на еноксапарин натрий (0,5%), в сравнение с групата на хепарин (0,1%), докато честотата на вътречерепен кръвоизлив е сходна в двете групи (0,8% с еноксапарин натрий спрямо 0,7% с хепарин).

Благоприятният ефект на еноксапарин натрий върху първичната крайна точка, наблюдаван по време на първите 30 дни се запазва за 12-месечния период на наблюдение.

Чернодробно увреждане

На базата на литературни данни, употребата на еноксапарин натрий 4,000 IU (40 mg) при пациенти с цироза (Child-Pugh клас B-C) изглежда е безопасна и ефективна за предотвратяване на тромбоза на порталната вена. Трябва да се отбележи, че литературните проучвания, може да имат ограничения. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.



тъй като тези пациенти имат повишен потенциал за кървене (вж. точка 4.4) и не са провеждани официални проучвания за установяване на дозата при пациенти с цироза (Child-Pugh клас А, В или С).

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Фармакокинетичните показатели на еноксапарин натрий са изследвани предимно по отношение на времевата крива на плазмената анти-Ха активност, а също и на анти-Па активността, при препоръчителните дозови интервали след еднократно и многократно подкожно приложение и след еднократно интравенозно приложение. Количественото определяне на анти-Ха и анти-Па фармакокинетичното действие е извършено по валидирани амидолитични методи.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране е приблизително 100% въз основа на анти-Ха активността.

Могат да се използват различни дози, състави и схеми на прилагане.

Средната максимална плазмена анти-Ха активност се наблюдава 3 до 5 часа след подкожно инжектиране и достига приблизително 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 анти-Ха IU/ml след еднократно подкожно приложение на дози съответно 2,000 IU, 4,000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1,5 mg/kg).

Интравенозен болус 3,000 IU (30 mg), последвано непосредствено от 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. на всеки 12 часа осигурява начално максимално ниво на анти-Ха активност 1,16 IU/ml (n=16) и средна експозиция, съответстваща на 88% от нивата в стационарно състояние. Стационарно състояние се достига на втория ден от лечението.

След многократно s.c. приложение по схеми 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно при здрави доброволци, стационарно състояние се достига на 2-ия ден, със средно съотношение на експозицията около 15% по-високо от това след единична доза. След многократно s.c. приложение по схема 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно, стационарно състояние се достига от 3-ия до 4-ия ден, със средна експозиция около 65% по-висока от тази след единична доза и средни максимални и най-ниски нива на анти-Ха активност съответно 1,2 и 0,52 IU/ml.

Инжекционен обем и доза с концентрация в диапазона 100-200 mg/ml не повлияват фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.

Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда линейна в рамките на препоръчителния дозов диапазон. Интра- и интериндивидуалната вариабилност при пациентите е ниска. Не се наблюдава кумулиране след многократно s.c. приложение.

Плазмената анти-Па активност след s.c. приложение е около десет пъти по-ниска от анти-Ха активността. Средна максимална анти-Па активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно и 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно.

Разпределение

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 4,3 литра и е близък до обема на кръвта.

Биотрансформация

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб посредством десулфатране и/или деполимеризация до по-нискомолекулни частици със силно намален биологичен потенциал.

Елиминиране

Еноксапарин натрий е лекарство с нисък клирънс със среден анти-Ха плазмен клирънс от 0,74 l/h



след интравенозна инфузия на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) за 6 часа.

Елиминирането изглежда протича в една фаза, с полуживот около 5 часа след единична s.c. доза до около 7 часа след многократно прилагане.

Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от приложената доза и общата бъбречна екскреция на активните и неактивните фрагменти е 40% от дозата.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, кинетичният профил на еноксапарин натрий не се различава при лица в старческа възраст, в сравнение с по-млади индивиди в случаите, когато бъбречната функция е нормална. Тъй като обаче, се знае че бъбречната функция намалява с възрастта, пациентите в старческа възраст могат да имат намалено елиминиране на еноксапарин натрий (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

В едно проучване, проведено при пациенти с напреднала цироза, лекувани с еноксапарин натрий 4 000 IU (40 mg) веднъж дневно, намаляването на максималната анти-Ха активност е свързано с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане (оценено чрез категориите по Child-Pugh). Това намаление се дължи главно на намаляване на нивото на АТIII като вторична проява на намалена синтеза на АТIII при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Наблюдава се линейна връзка между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в стационарно състояние, което показва намален клирънс на еноксапарин натрий при пациенти с намалена бъбречна функция. Експозицията, свързана с анти-Ха активността, представена чрез AUC в стационарно състояние, е незначително повишена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след многократно приложение на дози от 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC в стационарно състояние е значително повишена, средно с 65% след многократно s.c. прилагане на дози от 4,000 IU (40 mg) веднъж дневно (вж. точки 4.2. и 4.4).

Хемодиализа

Фармакокинетиката на еноксапарин натрий изглежда сходна с тази при контролната популация след единична интравенозна доза от 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0,25, 0,50 или 1,0 mg/kg), но AUC е два пъти по-голяма от тази при контролната популация.

Тегло

След многократно s.c. приложение на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно, средната AUC за анти-Ха активността е незначително по-голяма в стационарно състояние при здрави доброволци със затлъстяване (BMI 30-48 kg/m²), в сравнение с контролна група индивиди без затлъстяване, докато нивото на максималната плазмена анти-Ха активност не се повишава. При затлъстели индивиди при подкожно приложение е налице по-нисък клирънс, коригиран според теглото.

Установено е, че когато се прилага некоригирана според теглото доза, след единична подкожна доза от 4,000 IU (40 mg), експозицията, свързана с анти-Ха активността, е с 52% по-висока при жени с ниско телесно тегло (<45 kg) и с 27% по-висока при мъже с ниско телесно тегло (<57 kg) в сравнение с контролна група индивиди с нормално телесно тегло (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между еноксапарин натрий и тромболитици, когато се прилагат едновременно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Освен антикоагулантните ефекти на еноксапарин натрий, няма данни за нежелани ефекти при 15 mg/kg/ден в хода на 13-седмични проучвания за токсичност при s.c. приложение при плъхове и



кучета и при 10 mg/kg/ден при 26-седмични проучвания за токсичност при s.c. и i.v. приложение при плъхове и маймуни.

Еноксапарин натрий не е показал мутагенност при *in vitro* тестове, включително теста на Ames, тест за мутации в миши лимфомни клетки и няма кластогенно действие въз основа на *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити, както и при *in vivo* тест за хромозомни аберации в костен мозък на плъхове.

Проучвания, проведени при бременни плъхове и зайци с еноксапарин натрий със s.c. дози до 30 mg/kg/ден два пъти дневно не показват данни за тератогенни ефекти или фетотоксичност. Доказано е, че еноксапарин натрий не повлиява фертилитета или репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при s.c. дози до 20 mg/kg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции до 0,2 ml
Вода за инжекции до 0,4 ml
Вода за инжекции до 0,6 ml
Вода за инжекции до 0,8 ml

6.2 Несъвместимости

s.c. инжекция

Да не се смесва с други продукти.

i.v. болус инжекция (само при остър миокарден инфаркт с ST-елевация)

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в точка 4.2.

6.3 Срок на годност

Предварително напълнени спринцовки
3 години

Разреден разтвор

Разредения разтвор трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25° C. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнени спринцовки, всяка от които съдържа еноксапарин натрий 2000 IU (20 mg) в 0,2 ml вода за инжекции в предварително напълнени спринцовки (тип I стъкло) снабдени с гумена запушалка (хлоробутил и бромобутил) и игла за инжекции (с автоматична система за безопасност ERIS™ или PREVENTIS™ или без автоматична система за безопасност).
Налични в кутия по 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 предварително напълнени спринцовки и мултипак опаковки от 9 x 10, 100 x 10 и 200 x 10 предварително напълнени спринцовки.

Предварително напълнени спринцовки, всяка от които съдържа еноксапарин натрий 4000 IU (40 mg) в 0,4 ml вода за инжекции в предварително напълнени спринцовки (тип I стъкло) снабдени с гумена запушалка (хлоробутил и бромобутил) и игла за инжекции (с автоматична



система за безопасност ERIS™ или PREVENTIS™ или без автоматична система за безопасност). Налични в кутия по 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 предварително напълнени спринцовки и мултипак опаковки от 9 x 10, 100 x 10 и 200 x 10 предварително напълнени спринцовки.

Предварително напълнени спринцовки, всяка от които съдържа еноксапарин натрий 6000 IU (60 mg) в 0,6 ml вода за инжекции в предварително напълнени спринцовки (тип I стъкло) снабдени с гумена запушалка (хлоробутил и бромобутил) и игла за инжекции (с автоматична система за безопасност ERIS™ или PREVENTIS™ или без автоматична система за безопасност). Налични в кутия по 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 предварително напълнени спринцовки и мултипак опаковки от 3 x 10 и 9 x 10 предварително напълнени спринцовки.

Предварително напълнени спринцовки, всяка от които съдържа еноксапарин натрий 8000 IU (80 mg) в 0,8 ml вода за инжекции в предварително напълнени спринцовки (тип I стъкло) снабдени с гумена запушалка (хлоробутил и бромобутил) и игла за инжекции (с автоматична система за безопасност ERIS™ или PREVENTIS™ или без автоматична система за безопасност). Налични в кутия по 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 предварително напълнени спринцовки и мултипак от 3 x 10, и 9 x 10 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнените спринцовки за готови за употреба. За начин на приложение, вижте точка 4.2. Да се използват само бистри, без цвят до жълтеникави разтвори.

Предварително напълнените спринцовки за снабдени с или без автоматична система за безопасност. Инструкциите за употреба са представени в листовката.

Всяка спринцовка е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КЛЕКСАН 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml - 9700003
КЛЕКСАН 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml - 9700003
КЛЕКСАН 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml - 20020197
КЛЕКСАН 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml - 20020196

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

КЛЕКСАН 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml – Дата на първо разрешаване: 27.1.1997г.
Дата на последно подновяване: 27.5.2008г.
КЛЕКСАН 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml – Дата на първо разрешаване: 27.1.1997г.
Дата на последно подновяване: 27.5.2008г.
КЛЕКСАН 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml - Дата на първо разрешаване: 12.3.2002
Дата на последно подновяване: 20.8.2007



КЛЕКСАН 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml – Дата на първо разрешаване: 12.3.2002
Дата на последно подновяване: 20.8.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

29 Декември 2021

