

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- CLEXANE 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες
- CLEXANE 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες
- CLEXANE 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες
- CLEXANE 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.000 IU (20 mg) /0,2 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηκότητας 2.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 20 mg) σε 0,2 mL ύδωρ για ενέσιμα.

4.000 IU (40 mg) /0,4 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηκότητας 4.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 40 mg) σε 0,4 mL ύδωρ για ενέσιμα.

6.000 IU (60 mg) /0,6 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηκότητας 6.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 60 mg) σε 0,6 mL ύδωρ για ενέσιμα.

8.000 IU (80 mg) /0,8 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηκότητας 8.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 80 mg) σε 0,8 mL ύδωρ για ενέσιμα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι μία βιολογική ουσία η οποία λαμβάνεται από τον αλκαλικό αποπολυμερισμό του βενζυλεστερά της ηπαρίνης που προέρχεται από χοίρειο εντερικό βλεννογόνο.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα, τιμή pH 5,5-7,5

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CLEXANE ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους που υποβάλλονται σε ορθοπεδική ή γενική χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης για καρκίνο.
- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο (όπως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, σοβαρές λοιμώξεις ή ρευματοπάθειες) και μειωμένη κινητικότητα που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής.
- Αντιμετώπιση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), με εξαίρεση την PE για την αντιμετώπιση της οποίας πιθανώς να απαιτείται θρομβολυτική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.
- Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:
 - Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI), σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ από του στόματος.
 - Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πρέπει να αντιμετωπιστούν συντηρητικά ή με επακόλουθη Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς

Ο ατομικός κίνδυνος των ασθενών για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση επικυρωμένου μοντέλου διαστρωμάτωσης του κινδύνου.

- Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 2.000 IU (20 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια (SC) ένεση. Η προεγχειρητική έναρξη (2 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση) νατριούχου ενοξαπαρίνης στη δόση των 2.000 IU (20 mg) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής στις χειρουργικές επεμβάσεις μέτριου κινδύνου.
Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία ελάχιστη περίοδο 7-10 ημερών ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ., κινητικότητα). Η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής δεν εμφανίζει πλέον σημαντικά μειωμένη κινητικότητα.
- Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση, με χορήγηση της δόσης έναρξης της θεραπείας, κατά προτίμηση 12 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν η προεγχειρητική προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να ξεκινήσει νωρίτερα από τις 12 ώρες (π.χ., ασθενείς υψηλού κινδύνου που πρόκειται να υποβληθούν σε αναβληθείσα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση), η τελευταία ένεση πρέπει να χορηγείται το αργότερο 12 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση ενώ η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά 12 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση.
 - ο Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση συνιστάται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη διάρκειας έως 5 εβδομάδων.
 - ο Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας ή πυέλου για καρκίνο συνιστάται παράταση της θρομβοπροφύλαξης για διάστημα έως 4 εβδομάδες.

Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση.

Η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγείται για τουλάχιστον 6 έως 14 ημέρες, ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ. κινητικότητα). Το όφελος για θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης των 14 ημερών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE)

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγείται υποδοριώς είτε ως μία φορά την ημέρα ένεση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) είτε ως δις ημερησίως ενέσεις των 100 IU/kg (1 mg/kg).

Το σχήμα πρέπει να επιλέγεται από τον ιατρό με βάση την ατομική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής και αιμορραγίας. Το άπαξ ημερησίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) πρέπει να χρησιμοποιείται σε μη επιλεγμένους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της VTE. Το δις

ημερησίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα των 100 IU/kg (1 mg/kg) πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλους τους λοιπούς ασθενείς, όπως στους ασθενείς με παχυσαρκία, συμπτωματική πνευμονική εμβολή (PE), καρκίνο, υποτροπιάζουσα VTE ή εγγύς (λαγόνια φλέβα) θρόμβωση.

Η αγωγή με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνταγογραφείται για μία μέση περίοδο διάρκειας 10 ημερών. Η από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει κατά περίπτωση (βλ. «Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών» στο τέλος της παραγράφου 4.2).

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 IU/kg (1 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης.

Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 50 IU/kg (0,5 mg/kg) για διπλή αγγειακή πρόσβαση ή στα 75 IU/kg (0,75 mg/kg) για μονή αγγειακή πρόσβαση.

Κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος της διύλισης στην αρχή της συνεδρίας. Η δράση αυτής της δόσης είναι συνήθως επαρκής για μία συνεδρία διάρκειας 4 ωρών, ωστόσο, εάν σχηματιστούν δακτύλιοι ινώδους, π.χ., κατά μια συνεδρία μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας από το κανονικό, μπορεί να χορηγηθεί περαιτέρω δόση 50 IU έως 100 IU/kg (0,5 έως 1 mg/kg).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που χρησιμοποιούν νατριούχο ενοξαπαρίνη για προφύλαξη ή θεραπεία καθώς και κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοδιύλισης.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) και θεραπεία του οξέος STEMI

- Για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 2 ημέρες και να συνεχίζεται έως την κλινική σταθεροποίηση. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 2 έως 8 ημέρες.

Η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος συνιστάται για όλους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις σε αρχική από του στόματος δόση φόρτισης των 150–300 mg (σε ασθενείς που δεν έχουν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και δόση συντήρησης των 75–325 mg/ημέρα σε μακροχρόνια βάση ανεξαρτήτως της στρατηγικής της θεραπείας.

- Για τη θεραπεία του οξέος STEMI, η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια (IV) ένεση bolus 3.000 IU (30 mg) και 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδόρια δόση ακολουθούμενη από υποδορίως χορηγούμενη δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες (μέγιστο 10.000 IU (100 mg) για κάθε μία από τις πρώτες δύο υποδόριες δόσεις). Θα πρέπει να συγχρηγείται κατάλληλη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, όπως από του στόματος χορηγούμενο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (75 mg έως 325 mg μία φορά την ημέρα), εκτός εάν αντενδείκνυται. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 8 ημέρες ή έως την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο. Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ένα θρομβολυτικό παράγοντα (ειδικό ή μη ειδικό για ινώδες), η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται μεταξύ 15 λεπτών πριν και 30 λεπτών μετά την έναρξη της ινωδολυτικής θεραπείας.
 - Για τη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, βλ. παράγραφο «Ηλικιωμένοι».
 - Για ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI), εάν η χορήγηση της τελευταίας δόσης της υποδόριας νατριούχου ενοξαπαρίνης πραγματοποιήθηκε λιγότερο από 8 ώρες από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής, δεν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης. Εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής, θα πρέπει να χορηγείται bolus ενδοφλέβια δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Για όλες τις ενδείξεις εκτός από το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάρση του διαστήματος ST (STEMI), δεν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός εάν υφίσταται νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρακάτω «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4).

Για τη θεραπεία του οξέος STEMI σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αρχική ενδοφλέβια (IV) δόση bolus. Η χορήγηση της δόσης πρέπει να αρχίζει με 75 IU/kg (0,75 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες (μέγιστο 7.500 IU (75 mg) για κάθε μια από τις πρώτες δύο υποδόριες (SC) δόσεις μόνο, ακολουθούμενη από 75 IU/kg (0,75 mg/kg) υποδορίως για τις υπόλοιπες δόσεις). Για τη δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παρακάτω «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2) και απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης.

Πίνακας δοσολογίας για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min):

Ένδειξη	Δοσολογικό σχήμα
Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο	2.000 IU (20 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE)	100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία του οξέος STEMI (ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών)	1 x 3.000 IU (30 mg) ενδοφλεβίως bolus συν 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως και εν συνεχεία 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως κάθε 24 ώρες
Θεραπεία του οξέος STEMI (ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών)	Χωρίς αρχική ενδοφλέβια bolus 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους ενδοφλεβίως και εν συνεχεία 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως κάθε 24 ώρες

Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δοσολογίας δεν ισχύουν για την ένδειξη της αιμοδιύλισης.

- Μέτρια και ήπια νεφρική δυσλειτουργία

Παρόλο που δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση.

Τρόπος χορήγησης

Το CLEXANE δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Για την προφύλαξη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας (SC) ένεσης.

- Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.
- Για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής του κυκλώματος της αιμοδιύλισης.

Η προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης είναι έτοιμη προς άμεση χρήση.

- Τεχνική υποδόριας ένεσης:

Κατά προτίμηση, η ένεση θα πρέπει να χορηγείται όταν ο ασθενής βρίσκεται στην ύπτια θέση. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται με βαθιά υποδόρια ένεση.

Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες σύριγγες μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρα από τη σύριγγα πριν την ένεση. Όταν για την ποσότητα του φαρμάκου που πρόκειται να ενεθεί απαιτείται προσαρμογή με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή, χρησιμοποιείτε τις διαβαθμισμένες προγεμισμένες σύριγγες για την επίτευξη του απαιτούμενου όγκου απορρίπτοντας την περιττή ποσότητα πριν από την ένεση. Πρέπει να γνωρίζετε ότι σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί η ακριβής δόση λόγω των διαβαθμίσεων στη σύριγγα. Σε αυτήν την περίπτωση ο όγκος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη διαβάθμιση.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται εναλλάξ μεταξύ του αριστερού και δεξιού προσθιοπλάγιου ή οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος.

Ολόκληρο το μήκος της βελόνας θα πρέπει να εισάγεται κάθετα σε μια πτυχή δέρματος που συγκρατείται απαλά μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη. Η πτυχή του δέρματος δεν πρέπει να αφήνεται έως την ολοκλήρωση της ένεσης. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση.

Σημείωση για τις προγεμισμένες σύριγγες που διαθέτουν αυτόματο σύστημα ασφαλείας: Το σύστημα ασφαλείας ενεργοποιείται στο τέλος της ένεσης.

Σε περίπτωση αυτοχορήγησης, θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να ακολουθεί τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που περιλαμβάνεται στη συσκευασία αυτού του φαρμάκου.

- Ενδοφλέβια (bolus) ένεση (μόνο για την ένδειξη του οξέος STEMI):

Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.

Για την ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων είτε προγεμισμένη σύριγγα.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας γραμμής. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα. Για την αποφυγή πιθανής ανάμειξης της νατριούχου ενοξαπαρίνης με άλλα φάρμακα, θα πρέπει να γίνει έκπλυση της ενδοφλέβιας πρόσβασης που έχει επιλεγεί με επαρκή ποσότητα φυσιολογικού ορού ή διαλύματος δεξτρόζης πριν και μετά από την ενδοφλέβια bolus χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης προκειμένου να καθαριστεί το στόμιο έγχυσης του φαρμάκου. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ

- Αρχική 3.000 IU (30 mg) bolus

Για την αρχική δόση των 3.000 IU (30 mg) bolus, χρησιμοποιώντας μια διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα νατριούχου ενοξαπαρίνης, απομακρύνετε την περίσσεια όγκου για να παραμείνουν μόνο

3.000 IU (30 mg) στη σύριγγα. Στη συνέχεια η δόση των 3.000 IU (30 mg) μπορεί να ενεθεί απευθείας στην ενδοβλέβια γραμμή.

- ο Πρόσθετη χορήγηση bolus για Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) όταν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής.

Για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με PCI, πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον ενδοφλέβια bolus δόση των 30 IU/kg (0,3 mg/kg) εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής.

Για να διασφαλιστεί η ακρίβεια του μικρού όγκου που θα ενεθεί, συνιστάται η αραιώση του φαρμάκου στα 300 IU/mL (3 mg/mL).

Για τη λήψη διαλύματος 300 IU/mL (3 mg/mL), συνιστάται η χρήση προγεμισμένης σύριγγας νατριούχου ενοξαπαρίνης 6.000 IU (60 mg), και ασκού έγχυσης 50 mL (δηλ., χρησιμοποιώντας διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ) ως εξής:

Με μία σύριγγα αφαιρέστε 30 mL από τον ασκό έγχυσης και απορρίψτε το υγρό. Ενέστε το πλήρες περιεχόμενο των 6.000 IU (60 mg) της προγεμισμένης σύριγγας νατριούχου ενοξαπαρίνης στα υπόλοιπα 20 mL στον ασκό. Αναμείξτε απαλά τα περιεχόμενα του ασκού. Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο αραιωμένου διαλύματος με μία σύριγγα για χορήγηση στην ενδοφλέβια γραμμή.

Μετά την ολοκλήρωση της αραιώσης, μπορεί να υπολογιστεί ο όγκος που πρέπει να ενεθεί, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο [Όγκος αραιωμένου διαλύματος (mL) = Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) x 0,1] ή χρησιμοποιώντας τον παρακάτω πίνακα. Η παρασκευή του διαλύματος συνιστάται να πραγματοποιείται αμέσως πριν από τη χρήση.

Όγκος που πρέπει να ενεθεί μέσω ενδοφλέβιας γραμμής μετά την ολοκλήρωση της αραίωσης σε συγκέντρωση των 300 IU (3 mg)/ml

Σωματικό βάρος	Απαιτούμενη δόση 30 IU/kg (0,3 mg/kg)	Όγκος προς έγχυση μετά από αραίωση στην τελική συγκέντρωση των 3 mg/mL	
[kg]	IU	[mg]	[mL]
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

- Ένεση σε αρτηριακή γραμμή:

Χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής του κυκλώματος της αιμοδιύλισης για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.

Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών

- *Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και ανταγωνιστών της βιταμίνης K (VKA)*

Για την παρακολούθηση της δράσης των VKA πρέπει να εντατικοποιηθεί η κλινική παρακολούθηση και η διενέργεια εργαστηριακών ελέγχων [χρόνος προθρομβίνης που εκφράζεται ως Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR)].

Καθώς μεσολαβεί κάποιο χρονικό διάστημα πριν από την επίτευξη της μέγιστης δράσης του VKA, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να συνεχίζεται σε σταθερή δόση για όσο διάστημα είναι απαραίτητο, προκειμένου να διατηρηθεί το INR εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους για την ένδειξη σε δύο διαδοχικούς ελέγχους.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν VKA, ο VKA θα πρέπει να διακόπτεται και η πρώτη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης θα πρέπει να χορηγείται όταν το INR μειωθεί κάτω από το θεραπευτικό εύρος.

- *Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και άμεσων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών (DOAC)*

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν νατριούχο ενοξαπαρίνη, θα πρέπει να γίνεται διακοπή της νατριούχου ενοξαπαρίνης και έναρξη του DOAC 0 έως 2 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης σύμφωνα με την επισήμανση του DOAC. Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν DOAC, η πρώτη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης πρέπει να χορηγηθεί τη χρονική στιγμή που πρέπει να ληφθεί η επόμενη δόση DOAC.

Χορήγηση σε ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση

Στην περίπτωση που ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στο πλαίσιο επισκληριδίου ή ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης, συνιστάται προσεκτική νευρολογική παρακολούθηση λόγω του κινδύνου εμφάνισης νευραξονικών αιματωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε προφυλακτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα.

Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min, εξετάστε το ενδεχόμενο διπλασιασμού του χρόνου παρακέντησης/τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα σε διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών.

Η έναρξη νατριούχου ενοξαπαρίνης των 2.000 IU (20 mg) 2 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση δεν είναι συμβατή με την νευραξονική αναισθησία.

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για θεραπεία*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας 24 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min, εξετάστε το ενδεχόμενο διπλασιασμού του χρόνου παρακέντησης/τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα σε διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τις δις ημερησίως χορηγούμενες δόσεις (δηλ., 75 IU/kg (0,75 mg/kg) δις ημερησίως ή 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως) θα πρέπει να παραλείψουν τη δεύτερη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης προκειμένου να επιτραπεί επαρκής καθυστέρηση πριν από την τοποθέτηση ή την αφαίρεση του καθετήρα.

Τα επίπεδα αντι-Χα εξακολουθούν να είναι ανιχνεύσιμα σε αυτά τα χρονικά σημεία, και αυτές οι καθυστερήσεις δεν διασφαλίζουν την αποφυγή νευραξονικού αιματώματος.

Ομοίως, εξετάστε το ενδεχόμενο μη χρήσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη ραχιαία/επισκληρίδιο παρακέντηση ή μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Η καθυστέρηση θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου εξετάζοντας τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης και αιμορραγίας στο πλαίσιο της διαδικασίας όσο και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στη νατριούχο ενοξαπαρίνη, στην ηπαρίνη ή στα παράγωγά της, περιλαμβανομένων άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας (HIT) μέσω ανοσολογικού μηχανισμού εντός των τελευταίων 100 ημερών ή παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία και παθήσεις με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των: πρόσφατο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοήθους νεοπλασματος με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, στη σπονδυλική στήλη ή οφθαλμολογική επέμβαση, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι κίρσοι οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες
- Ραχιαία ή επισκληρίδιος αναισθησία ή τοποπεριοχική αναισθησία όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται για θεραπεία τις προηγούμενες 24 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- *Γενικές πληροφορίες*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιείται εκ περιτροπής (μονάδα προς μονάδα) με άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα διαφέρουν ως προς τη διαδικασία παρασκευής τους, το μοριακό τους βάρος, τις ειδικές-Χα και αντι-IIa δραστηριότητες, τις μονάδες, τη δοσολογία και την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουν διαφορές ως προς τη φαρμακοκινητική και τις σχετιζόμενες βιολογικές δράσεις (π.χ., δράση κατά της θρομβίνης και αλληλεπιδράσεις με τα αιμοπετάλια). Ως εκ τούτου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συμμόρφωση με τις ειδικές οδηγίες χρήσης για κάθε φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα.

- *Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας -HIT (>100 ημέρες)*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με ιστορικό ανοσολογικά επαγόμενης HIT εντός των τελευταίων 100 ημερών ή με παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Τα κυκλοφορούντα αντισώματα ενδέχεται να παραμείνουν για αρκετά χρόνια. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με πολύ μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό (>100 ημέρες) επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας χωρίς κυκλοφορούντα αντισώματα. Η απόφαση για τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης σε μία τέτοια περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης του οφέλους-κινδύνου και αφότου εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών θεραπειών που δεν περιέχουν ηπαρίνη (π.χ., δαναπαροϊδικό νάτριο ή λεπιρουδίνη).

- *Παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων*

Ο κίνδυνος εμφάνισης επαγόμενης από αντισώματα HIT υφίσταται και με τις LMWH. Η θρομβοπενία συνήθως εμφανίζεται μεταξύ της 5^{ης} και της 21^{ης} ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Ο κίνδυνος εμφάνισης HIT είναι μεγαλύτερος σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, κυρίως μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο.

Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη και κατόπιν σε τακτικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν HIT (οποιοδήποτε νέο επεισόδιο αρτηριακής και/ή φλεβικής θρομβοεμβολής, οποιαδήποτε επώδυνη δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τυχόν αλλεργική ή αναφυλακτοειδής αντίδραση στη θεραπεία), θα πρέπει να μετράται ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων, καθώς και ότι αν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Στην πράξη, εάν παρατηρηθεί επιβεβαιωμένη σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30 έως 50 % της αρχικής τιμής), η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να μεταβεί σε άλλη εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία που δεν περιέχει ηπαρίνη.

- *Αιμορραγία*

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο. Σε

περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, θα πρέπει να ερευνάζεται η προέλευση της αιμορραγίας και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη, όπως και κάθε άλλη αντιπηκτική θεραπεία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας, όπως:

- διαταραχή της αιμόστασης,
- ιστορικό πεπτικού έλκους,
- πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- σοβαρή αρτηριακή υπέρταση,
- πρόσφατη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια,
- νευρολογική ή οφθαλμολογική χειρουργική επέμβαση,
- ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.5).

- *Εργαστηριακές εξετάσεις*

Στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή, η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν επηρεάζει σημαντικά το χρόνο αιμορραγίας και τους γενικούς ελέγχους της πήκτικότητας του αίματος, ούτε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή τη δέσμευση του ινωδογόνου στα αιμοπετάλια.

Σε υψηλότερες δόσεις, ενδέχεται να εμφανιστεί αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), και του ενεργοποιημένου χρόνου πήξεως (ACT). Οι αυξήσεις των aPTT και ACT δεν έχουν γραμμική συσχέτιση με την αύξηση της αντιθρομβωτικής δράσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης και, ως εκ τούτου, είναι ακατάλληλες και μη αξιόπιστες για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης.

- *Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση*

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν πρέπει να πραγματοποιείται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευραξονικών αιματωμάτων κατά την ταυτόχρονη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης με ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση που οδήγησαν σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Τα συμβάματα αυτά είναι σπάνια με δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης σε δόσεις των 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα ή χαμηλότερες. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται μετεγχειρητικοί μόνιμοι επισκληρίδιοι καθετήρες, με την ταυτόχρονη χρήση επιπρόσθετων φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), κατά την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση ή σε ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης.

Προκειμένου να μειωθεί ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης ταυτόχρονα με επισκληρίδια ή ραχιαία αναισθησίας/αναλγησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση πραγματοποιείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη μιας αρκετά χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός. Για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη [15 30 mL/λεπτό], απαιτείται να λαμβάνονται υπόψη συμπληρωματικές παράμετροι γιατί η αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι πιο παρατεταμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην περίπτωση που ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια επισκληρίδιας ή ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης, απαιτείται τακτική παρακολούθηση για την ανίχνευση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικής βλάβης, όπως οσφυαλγία μέσης γραμμής, αισθητικά και κινητικά ελλείμματα (αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων), δυσλειτουργία του εντέρου και/ή της ουροδόχου κύστης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται οδηγία να αναφέρουν αμέσως την τυχόν εμφάνιση οποιουδήποτε από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα. Εάν πιθανολογούνται σημεία ή συμπτώματα νωτιαίου αιματώματος, θα πρέπει να

ξεκινάει επείγουσα διάγνωση και θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του ενδεχομένου διενέργειας αποσυμπίεσης νωτιαίου μυελού ακόμη και αν μια τέτοια θεραπεία μπορεί να μην αποτρέψει ή να αντιστρέψει τα νευρολογικά επακόλουθα.

- *Δερματική νέκρωση / δερματική αγγειίτιδα*

Δερματική νέκρωση και δερματική αγγειίτιδα έχουν αναφερθεί με LMWH και η εμφάνισή τους θα πρέπει να οδηγεί σε άμεση διακοπή της θεραπείας.

- *Διαδικασίες Διαδερμικής Στεφανιαίας Επαναγγείωσης*

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μετά από αγγειακή παρέμβαση κατά τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης, του NSTEMI και του οξέος STEMI, πρέπει να τηρούνται ακριβώς τα συνιστώμενα χρονικά διαστήματα μεταξύ των ενέσιμων δόσεων νατριούχου ενοξαπαρίνης. Είναι σημαντικό να επιτυγχάνεται αιμόσταση στη θέση της παρακέντησης μετά από PCI. Εάν χρησιμοποιείται συσκευή σύγκλισης το θηκάρι μπορεί να αφαιρεθεί αμέσως. Εάν χρησιμοποιείται χειρονακτική μέθοδος πίεσης, το θηκάρι μπορεί να αφαιρεθεί 6 ώρες μετά την τελευταία ενδοφλέβια/υποδόρια ένεση νατριούχου ενοξαπαρίνης. Εάν η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρόκειται να συνεχιστεί, η επόμενη προγραμματισμένη δόση δεν πρέπει να χορηγηθεί νωρίτερα από 6 έως 8 ώρες μετά την αφαίρεση του θηκαριού. Η θέση της επέμβασης θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία αιμορραγίας ή σχηματισμού αιματώματος.

- *Οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα*

Η χρήση ηπαρίνης συνήθως δεν συνιστάται σε ασθενείς με οξεία λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα λόγω του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Αν η χρήση ηπαρίνης θεωρείται απολύτως απαραίτητη, η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής εξατομικευμένης αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

- *Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις θρόμβωσης προσθετικής καρδιακής βαλβίδας σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη. Παράγοντες σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένων της υποκείμενης νόσου και των μη επαρκών κλινικών δεδομένων, περιορίζουν την αξιολόγηση αυτών των περιπτώσεων. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν έγκυες γυναίκες στις οποίες η θρόμβωση οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο.

- *Έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη σε έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε μία κλινική μελέτη σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα στις οποίες χορηγήθηκε νατριούχος ενοξαπαρίνη (100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα) για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής, 2 στις 8 γυναίκες ανέπτυξαν θρόμβους με αποτέλεσμα την απόφραξη της βαλβίδας. Το σύμβαμα αυτό οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές θρόμβωσης της βαλβίδας σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα κατά τη διάρκεια λήψης νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής.

- *Ηλικιωμένοι*

Στους ηλικιωμένους δεν παρατηρείται αυξημένη τάση για αιμορραγία εντός του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για προφύλαξη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ιδιαίτερα οι ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω) μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών με το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που αντιμετωπίζονται για

STEMI συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

- *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η αυξημένη έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση, ενώ μπορεί να εξετάζεται και το ενδεχόμενο βιολογικής παρακολούθησης μέσω μέτρησης της αντι-Χα δραστηριότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης. Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min) η έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη είναι σημαντικά αυξημένη, συνιστάται προσαρμογή της δόσης του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς και σκοπούς προφύλαξης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καμία προσαρμογή της δόσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία.

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω αυξημένης πιθανότητας αιμορραγίας. Προσαρμογή της δοσολογίας βασισμένη στον έλεγχο των επιπέδων αντι-Χα δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και δεν συστήνεται. (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Χαμηλό σωματικό βάρος*

Σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και άνδρες χαμηλού σωματικού βάρους (<57 kg), έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στη νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγούμενη σε προφυλακτικές δόσεις (χωρίς προσαρμογή σύμφωνα με το σωματικό βάρος), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Παχύσαρκοι ασθενείς*

Οι παχύσαρκοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προφυλακτικών δόσεων σε παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{M}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$) δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως και δεν υπάρχει συναίνεση ως προς την προσαρμογή της δόσης. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα θρομβοεμβολής.

- *Υπερκαλιαιμία*

Οι ηπαρίνες μπορούν να καταστείλουν την επινεφριδιακή έκκριση αλδοστερόνης οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα μεταβολική οξέωση ή στους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ιδιαίτερα στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

- *Παρακολούθηση*

Οι LMWH είναι βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προκειμένου να βελτιωθεί η παρακολούθηση των LMWH, συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καταγράφουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στο αρχείο του ασθενούς.

- *Νάτριο*

Για τους ασθενείς που λαβάνουν μεγαλύτερη δοσολογία από 210 mg/ημέρα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 24 mg νατρίου ανά μονάδα δόσης. Αυτό ισοδυναμεί με 1.2% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4)*

Πριν από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνιστάται η διακοπή ορισμένων παραγόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση, εκτός και εάν η χρήση τους ενδείκνυται αυστηρά. Εάν η χρήση του συνδυασμού ενδείκνυται, η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση, κατά περίπτωση. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται φαρμακευτικά προϊόντα, όπως:

- Συστηματικά σαλικυλικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις και ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της κετορολάκης,
- Λοιπά θρομβολυτικά (π.χ., αλτεπλάση, ρετεπλάση, στρεπτοκινάση, τενεκτεπλάση, ουροκινάση) και αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση για την οποία απαιτείται προσοχή:

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να συγχωρηγηθούν με προσοχή με νατριούχο ενοξαπαρίνη:

- *Λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως:*

- Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, περιλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που χρησιμοποιείται σε αντι-συσσωρευτικές δόσεις (καρδιοπροστασία), κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη και ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης Πb/IIIa που ενδείκνυται στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας,
- Δεξτράνη 40,
- Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου:*

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό μπορούν να συγχωρηγηθούν με νατριούχο ενοξαπαρίνη υπό προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Στον άνθρωπο δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενοξαπαρίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το πρώτο τρίμηνο.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεδομένα σε ζώα έδειξαν ότι η διέλευση της ενοξαπαρίνης μέσω του πλακούντα είναι ελάχιστη.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν ο ιατρός έχει τεκμηριώσει ότι είναι σαφώς αναγκαία.

Οι έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδείξεις αιμορραγίας ή υπερβολικής αντιπηκτικής δράσης και θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συνολικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, θρομβοπενίας ή οστεοπόρωσης σε σχέση με τον κίνδυνο που παρατηρείται σε μη έγκυες γυναίκες, με εξαίρεση τις έγκυες γυναίκες με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην περίπτωση που έχει προγραμματιστεί διενέργεια επισκληριδίου αναισθησίας, συνιστάται πρώτα η απόσυρση της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμετάβλητη ενοξαπαρίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους, η απέκκριση της ενοξαπαρίνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα είναι πολύ χαμηλή.

Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή. Το CLEXANE μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σχετικά με τη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 15.000 ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη σε κλινικές μελέτες. Αυτές περιελάμβαναν 1.776 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση ή χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, 1.169 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, 559 για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), 1.578 για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q και 10.176 για τη θεραπεία του οξέος STEMI.

Το δοσολογικό σχήμα της νατριούχου ενοξαπαρίνης που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια αυτών των κλινικών μελετών διαφέρει ανάλογα με τις ενδείξεις. Για την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, η δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν 4.000 IU (40 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), οι ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη αντιμετωπίστηκαν με τη δόση των 100 IU/kg (1 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως κάθε 12 ώρες ή με τη δόση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, οι δόσεις ήταν 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες, και στην κλινική μελέτη για τη θεραπεία του οξέος STEMI το δοσολογικό σχήμα νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν ενδοφλέβια bolus δόση των 3.000 IU (30 mg) ακολουθούμενη από 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες.

Στις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγίες, θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Συνοπτικός κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία (*υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία) αναφέρονται παρακάτω.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

- Συχνές: Αιμορραγία, αιμορραγική αναιμία*, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση.
- Σπάνιες: Ηωσινοφιλία*, περιπτώσεις ανοσοαλλεργικής θρομβοπενίας με θρόμβωση, σε μερικές από τις οποίες η θρόμβωση ήταν επιπλεγμένη από έμφρακτο οργάνου ή ισχαιμία των άκρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

- Συχνές: Αλλεργική αντίδραση
- Σπάνιες: Αναφυλακτικές/Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

- Συχνές: Κεφαλαλγία*

Αγγειακές διαταραχές

- Σπάνιες: Αιμάτωμα νωτιαίου μυελού* (η νευραξονικό αιμάτωμα). Αυτές οι αντιδράσεις οδήγησαν σε διαφόρων βαθμών νευρολογικές βλάβες, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή μόνιμης παράλυσης (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

- Πολύ συχνές: Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (κυρίως των τρανσαμινασών > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο)
- Όχι συχνές: Ηπατοκυτταρική ηπατική βλάβη*,
- Σπάνιες: Χολοστατική ηπατική βλάβη*,

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

- Συχνές: Κνίδωση, κνησμός, ερύθημα
- Όχι συχνές: Πομφολυγώδης δερματίτιδα
- Σπάνιες: Αλωπεκία*, δερματική αγγειίτιδα*, δερματική νέκρωση* συνήθως εμφανιζόμενη στη θέση της ένεσης (αυτά τα φαινόμενα συνήθως προηγούνται της πορφύρας ή των ερυθρηματώδων πλακών, διηθημένων και επώδυνων). Οζίδια στη θέση ένεσης* (φλεγμονώδη οζίδια, τα οποία δεν αποτελούν κυστικά έγκλειστα ενοξαπαρίνης). Αυτά υποχωρούν μετά από μερικές ημέρες και δεν θα πρέπει να αποτελέσουν λόγο διακοπής της θεραπείας.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

- Σπάνιες: Οστεοπόρωση * μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

- Συχνές: Αιμάτωμα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, λοιπές αντιδράσεις της θέσης ένεσης (όπως οίδημα, αιμορραγία, υπερευαισθησία, φλεγμονή, μάζα, άλγος ή αντίδραση)
- Όχι συχνές: Τοπικός ερεθισμός, δερματική νέκρωση στη θέση της ένεσης.

Παρακλινικές εξετάσεις

- Σπάνιες: Υπερκαλιαιμία* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγίες

Αυτές περιλαμβάνουν μείζονες αιμορραγίες που αναφέρθηκαν το πολύ στο 4,2 % των ασθενών (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση). Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Σε χειρουργικούς ασθενείς, οι αιμορραγικές επιπλοκές θεωρήθηκαν σημαντικές: (1) αν η αιμορραγία προκάλεσε σημαντικό κλινικό σύμπτωμα ή (2) εάν συνοδευόταν από μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dL ή από μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων προϊόντων αίματος. Σε κάθε περίπτωση οι οπισθοπεριτοναϊκές και ενδοκρανιακές αιμορραγίες θεωρήθηκαν ως μείζονες.

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί επί παρουσίας σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνων, όπως: οργανικές βλάβες που ενδέχεται να αιμορραγήσουν, επεμβατικές διαδικασίες ή ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς	Προφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς	Θεραπεία σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	Θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q	Θεραπεία σε ασθενείς με οξύ STEMI
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Αιμορραγία^α Σπάνιες: Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Συχνές: Αιμορραγία^α	Πολύ συχνές: Αιμορραγία^α Όχι συχνές: Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Συχνές: Αιμορραγία^α Σπάνιες: Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Συχνές: Αιμορραγία^α Όχι συχνές: Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία

^α όπως αιμάτωμα, εκχύμωση σε σημείο εκτός της θέσης της ένεσης, αιμάτωμα τραύματος, αιματουρία, επίσταξη και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς	Προφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς	Θεραπεία σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	Θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q	Θεραπεία σε ασθενείς με οξύ STEMI
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Συχνές: Θρομβοπενία	Όχι συχνές: Θρομβοπενία	Πολύ συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Συχνές: Θρομβοπενία	Όχι συχνές: Θρομβοπενία	Συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Θρομβοπενία Πολύ σπάνιες: Ανοσοαλλεργική θρομβοπενία

^β: Αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων >400 G/L

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Η ακούσια υπερδοσολογία με νατριούχο ενοξαπαρίνη μετά από ενδοφλέβια, εξωσωματική ή υποδόρια χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές. Η απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από την από του στόματος χρήση δεν είναι πιθανή, ακόμη και όταν αυτή χορηγείται σε μεγάλες δόσεις.

Αντιμετώπιση

Οι αντιπηκτικές δράσεις μπορούν να εξουδετερωθούν σε μεγάλο βαθμό μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης πρωταμίνης. Η δόση της πρωταμίνης εξαρτάται από τη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης που ενέθηκε. 1 mg πρωταμίνης εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης, αν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε εντός των προηγούμενων 8 ωρών. Μπορεί να χορηγηθεί έγχυση 0,5 mg πρωταμίνης ανά 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης εάν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε περισσότερες από 8 ώρες πριν τη χορήγηση της πρωταμίνης ή εάν διαπιστώνεται ανάγκη για δεύτερη δόση πρωταμίνης. Δώδεκα (12) ώρες μετά την ένεση της νατριούχου ενοξαπαρίνης, η χορήγηση πρωταμίνης ενδέχεται να μην είναι αναγκαία. Ωστόσο, ακόμα και με υψηλές δόσεις πρωταμίνης, η αντι-Χα δραστηριότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (το μέγιστο 60%). (Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για άλατα πρωταμίνης).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικός παράγοντας, ομάδα ηπαρίνης, Κωδικός ATC: B01A B05

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ενοξαπαρίνη είναι μια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) με μέσο μοριακό βάρος περίπου 4.500 dalton, στην οποία έχουν διαχωριστεί οι αντιθρομβωτικές και οι αντιπηκτικές δράσεις των τυπικών ηπαρινών. Η φαρμακευτική ουσία είναι το άλας του νατρίου.

Σε *in vitro* κεκαθαυμένο σύστημα η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει υψηλή αντι-Χα δραστικότητα (περίπου 100 IU/mg) και χαμηλή αντι-Πα ή αντιθρομβινική δραστικότητα (περίπου 28 IU/mg), με αναλογία της τάξεως του 3,6. Αυτές οι αντιπηκτικές δράσεις μεσολαβούνται από την αντιθρομβίνη III (ΑΤΙΙΙ), με αποτέλεσμα την εκδήλωση αντιθρομβωτικής δράσης στον άνθρωπο.

Εκτός από την αντι-Χα/Πα δραστικότητα, έχουν προσδιοριστεί περαιτέρω αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ενοξαπαρίνης σε υγιή άτομα και ασθενείς καθώς και σε μη κλινικά μοντέλα.

Αυτές περιλαμβάνουν, εξαρτώμενη από την ΑΤΙΙΙ αναστολή των άλλων παραγόντων πήξης, όπως ο παράγοντας VIIa, επαγωγή της απελευθέρωσης του αναστολέα του ενδογενούς ιστικού παράγοντα (TFPI), καθώς και μειωμένη απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF) από το αγγειακό ενδοθήλιο στην κυκλοφορία του αίματος. Οι παράγοντες αυτοί είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στη συνολική αντιθρομβωτική δράση της νατριούχος ενοξαπαρίνης.

Όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται ως θεραπεία προφύλαξης, δεν επηρεάζει σημαντικά τον aPTT. Όταν χρησιμοποιείται ως θεραπευτική αγωγή, μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του aPTT κατά 1,5-2,2 φορές το χρόνο ελέγχου κατά τη μέγιστη δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της σχετιζόμενης με χειρουργική επέμβαση φλεβικής θρομβοεμβολής

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση:

Σε μία διπλά τυφλή μελέτη επέκτασης της προφύλαξης για ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου, 179 ασθενείς χωρίς φλεβική θρομβοεμβολή που κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) υποδορίως, και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σχήμα με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) (n=90) μία φορά την ημέρα υποδορίως είτε με εικονικό φάρμακο (n=89) για 3 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) κατά τη διάρκεια της παράτασης της προφύλαξης ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκε πνευμονική εμβολή. Δεν παρουσιάστηκε μείζων αιμορραγία. Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)
Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επέκτασης της προφύλαξης	90 (100)	89 (100)
Συνολικά VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Συνολική DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Εγγύς DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,008		
[#] τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,537		

Σε μία δεύτερη διπλά τυφλή μελέτη, 262 ασθενείς χωρίς VTE που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου οι οποίοι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) υποδορίως, τυχαιοποιήθηκαν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε δοσολογικό σχήμα με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) (n=131) μία φορά την ημέρα υποδορίως ή με εικονικό φάρμακο (n=131) για 3 εβδομάδες. Ομοίως με την πρώτη μελέτη, η επίπτωση της VTE κατά τη διάρκεια της επέκτασης της προφύλαξης ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα συνολικά περιστατικά VTE (νατριούχος ενοξαπαρίνη 21 [16%] έναντι του εικονικού φαρμάκου 45 [34,4%], p=0,001) και εγγύς

DVT (νατριούχος ενοξαπαρίνη 8 [6,1%] έναντι του εικονικού φαρμάκου 28 [21,4%], $p < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της ομάδας που έλαβε νατριούχο ενοξαπαρίνη και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης ενός δοσολογικού σχήματος προφύλαξης με νατριούχο ενοξαπαρίνη τεσσάρων εβδομάδων με ενός δοσολογικού σχήματος μιας εβδομάδας, ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε 332 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή ή πυελική χώρα για καρκίνο. Οι ασθενείς έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη (4.000 IU (40 mg) υποδορίως) καθημερινά για 6 έως 10 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη είτε νατριούχου ενοξαπαρίνης είτε εικονικού φαρμάκου για επιπλέον 21 ημέρες. Αμφοτερόπλευρη φλεβογραφία διενεργήθηκε μεταξύ των ημερών 25 και 31, ή νωρίτερα σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι παρακολουθήθηκαν για τρεις μήνες. Η προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση για καρκίνο στην κοιλιακή ή την πυελική χώρα μείωσε σημαντικά την επίπτωση της τεκμηριωμένης με φλεβογραφία θρόμβωσης, σε σύγκριση με τη θεραπεία προφύλαξης με νατριούχο ενοξαπαρίνη διάρκειας μίας εβδομάδας. Τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης ήταν 12,0 % (n=20) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 4,8% (n=8) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης, $p=0,02$. Η διαφορά αυτή παρέμεινε στους τρεις μήνες [13,8% έναντι 5,5% (n=23 έναντι 9), $p=0,01$]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τα ποσοστά αιμορραγίας ή άλλων επιπλοκών κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου ή της περιόδου παρακολούθησης.

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο που αναμένεται να επάγει περιορισμό της κινητικότητας

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) ή 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως και του εικονικού φαρμάκου ως προς την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) σε παθολογικούς ασθενείς με σοβαρά περιορισμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια οξείας νόσου (ορίζεται ως απόσταση βάδισης <10 μέτρων για ≤ 3 ημέρες). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III ή IV κατά NYHA), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή επιπλεγμένη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία λοίμωξη ή οξεία ρευματική νόσο, εάν σχετιζόταν με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για VTE (ηλικία ≥ 75 ετών, καρκίνος, προηγούμενη VTE, παχυσαρκία, κίρσοι, ορμονοθεραπεία και χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια).

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 1.102 ασθενείς και 1.073 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η θεραπεία συνεχίστηκε για 6 έως 14 ημέρες (διάμεση διάρκεια 7 ημέρες). Κατά τη χορήγηση στη δόση των 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση της VTE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 2.000 IU (20 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Εικονικό φάρμακο n (%)
Όλοι οι ιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια οξείας νόσου	287 (100)	291(100)	288 (100)
Συνολικά VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Συνολική DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)

• Εγγύς DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Συμβάματα φλεβικής θρομβοεμβολής τα οποία περιελάμβαναν DVT, PE και θάνατο που θεωρήθηκε θρομβοεμβολικής αιτιολογίας			
*τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,0002			

Περίπου 3 μήνες μετά την ένταξη, η επίπτωση της VTE παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Η εμφάνιση συνολικής και μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 8,6% και 1,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 11,7% και 0,3% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) και 12,6% και 1,7% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 4,000 IU (40 mg).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με ή χωρίς πνευμονική εμβολή

Σε μία πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη, 900 ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) στα κάτω άκρα με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE) τυχαιοποιήθηκαν σε ενδονοσοκομειακή θεραπεία με (i) νατριούχο ενοξαπαρίνη 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα υποδορίως, (ii) νατριούχο ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες υποδορίως ή (iii) ηπαρίνη ενδοφλεβίως bolus (5.000 IU) ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση (χορήγηση για επίτευξη aPTT 55 έως 85 δευτερόλεπτα). Στη μελέτη εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία συνολικά 900 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης νατριούχο βαρφαρίνη (προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με το χρόνο προθρομβίνης για την επίτευξη INR 2,0 έως 3,0), η έναρξη της οποίας έλαβε χώρα εντός 72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη ή της συνήθους θεραπείας με ηπαρίνη και συνεχίστηκε για 90 ημέρες. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη ή η συνήθης θεραπεία με ηπαρίνη χορηγήθηκε για τουλάχιστον 5 ημέρες και έως την επίτευξη του INR-στόχου με νατριούχο βαρφαρίνη. Αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν ισοδύναμα με τη συνήθη θεραπεία με ηπαρίνη ως προς τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και/ή PE). Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα υποδορίως n (%)	Ηπαρίνη Προσαρμοσμένη ως προς το aPTT ενδοφλέβια θεραπεία n (%)
Όλοι οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DTV) που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Συνολικά VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• DVT μόνο (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Εγγύς DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = σύμβαμα φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και/ή PE) *Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τις θεραπευτικές διαφορές ως προς τα συνολικά VTE ήταν: - νατριούχος ενοξαπαρίνη μία φορά την ημέρα έναντι ηπαρίνης (-3,0 έως 3,5) - νατριούχος ενοξαπαρίνη κάθε 12 ώρες έναντι ηπαρίνης (-4,2 έως 1,7).			

Το ποσοστό των συμβαμάτων μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 1,7% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, 1,3% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως και 2, 1% στην ομάδα της ηπαρίνης.

Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 3.171 ασθενείς οι οποίοι εντάχθηκαν κατά την οξεία φάση ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν, σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (100 έως 325 mg μία φορά την ημέρα), νατριούχο ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) είτε υποδορίως χορηγούμενη κάθε 12 ώρες είτε ενδοφλεβίως χορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προσαρμοσμένη με βάση το aPTT. Οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν θεραπεία στο νοσοκομείο για μια ελάχιστη περίοδο 2 ημερών και μέγιστη περίοδο 8 ημερών, έως την κλινική σταθεροποίηση, τη διενέργεια διαδικασίας επαναγγείωσης ή την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς έπρεπε να υποβληθούν σε παρακολούθηση διάρκειας 30 ημερών. Σε σύγκριση με την ηπαρίνη, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά τη συνδυασμένη επίπτωση στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου με ποσοστό μείωσης 19,8 έως 16,6% (μείωση του σχετικού κινδύνου 16,2%) την ημέρα 14. Αυτή η μείωση της συνδυασμένης επίπτωσης διατηρήθηκε μετά από 30 ημέρες (από 23,3 έως 19,8%, μείωση του σχετικού κινδύνου 15%). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την εμφάνιση μειζόνων αιμορραγιών, παρόλο που η αιμορραγία της θέσης της υποδόριας ένεσης ήταν πιο συχνή.

Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 20.479 ασθενείς με STEMI που πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν ινωδολυτική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε νατριούχο ενοξαπαρίνη σε μία εφάπαξ 3.000 IU (30 mg) ενδοφλέβια bolus δόση και υποδόρια δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) ακολουθούμενη από υποδόρια ένεση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες είτε ενδοφλέβια χορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προσαρμοσμένη με βάση το aPTT για 48 ώρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης ακετυλοσαλικυλικό οξύ για ελάχιστη περίοδο διάρκειας 30 ημερών. Η στρατηγική χορήγησης της νατριούχου ενοξαπαρίνης προσαρμόστηκε για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ηλικίας τουλάχιστον 75 ετών. Οι υποδόριες ενέσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγήθηκαν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μία ελάχιστη περίοδο διάρκειας οκτώ ημερών (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο).

4.716 ασθενείς υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) και έλαβαν αντιθρομβωτική υποστήριξη με τυφλοποιημένο φάρμακο της μελέτης. Ως εκ τούτου, για τους ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη, η PCI επρόκειτο να πραγματοποιηθεί με θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη (χωρίς αλλαγή) χρησιμοποιώντας το τεκμηριωμένο δοσολογικό σχήμα από προηγούμενες μελέτες, δηλ., χωρίς επιπρόσθετη χορήγηση δόσης, αν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε σε λιγότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού και ενδοφλέβια bolus 30 IU/kg (0,3 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης, αν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού.

Σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, ένα σύνθετο σημείο θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας ή νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου τις πρώτες 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση [9,9% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης, σε σύγκριση με 12,0% στην ομάδα της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης] με 17 % μείωση του σχετικού κινδύνου ($p < 0,001$).

Τα οφέλη από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη, ήταν εμφανή για μια σειρά εκβάσεων αποτελεσματικότητας, εμφανίστηκαν στις 48 ώρες όπου παρατηρήθηκε 35% μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τη θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ($p < 0,001$).

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σταθερή σε όλες τις βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, ο εντοπισμός του εμφράκτου, του ιστορικού διαβήτη, του ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του τύπου του χορηγούμενου ινωδολυτικού και του χρόνου έως τη θεραπεία με το φάρμακο της μελέτης.

Παρατηρήθηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (23% μείωση του σχετικού κινδύνου) ή που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (15% μείωση του σχετικού κινδύνου, $p=0,27$ για την αλληλεπίδραση). Το ποσοστό για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας στις 30 ημέρες (μέτρο καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ($p<0,0001$) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας στις 30 ημέρες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p<0,0001$) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (2,1%) έναντι της ομάδας της ηπαρίνης (1,4%). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (0,5%) έναντι της ομάδας της ηπαρίνης (0,1%), ενώ η επίπτωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (0,8% με νατριούχο ενοξαπαρίνη έναντι 0,7% με ηπαρίνη).

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο που παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 30 ημέρες, διατηρήθηκε για μία περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 12 μηνών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης 4.000 IU (40 mg) σε ασθενείς με κίρρωση (κατηγορία B-C κατά Child-Pugh) φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βιβλιογραφικές μελέτες ενδέχεται να έχουν περιορισμούς. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4) και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες προσδιορισμού της δόσης σε ασθενείς με κίρρωση (κατηγορία A, B ούτε C κατά Child Pugh).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της νατριούχου ενοξαπαρίνης έχουν μελετηθεί κυρίως ως προς τη χρονική διάρκεια της αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα, καθώς επίσης και της αντι-Πα δραστηριότητας, στο συνιστώμενο δοσολογικό εύρος μετά την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση και μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αντι-Χα και αντι-Πα ιδιοτήτων φαρμακοκινητικής πραγματοποιήθηκε με χρήση επικυρωμένων αμιδολυτικών μεθόδων.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από υποδόρια ένεση με βάση την αντι-Χα δραστηριότητα προσεγγίζει το 100%.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές δόσεις και διαφορετικά σκευάσματα και δοσολογικά σχήματα:

Η μέση μέγιστη τιμή της αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα παρατηρείται 3 έως 5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση και προσεγγίζει περίπου στις 0,2, 0,4, 1,0 και 1,3 αντι-Χα IU/mL μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση δόσεων των 2.000 IU, 4.000 IU, 100 IU/kg και 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg και 1.5 mg/kg), αντίστοιχα.

Μία ενδοφλέβια δόση bolus των 3.000 IU (30 mg) ακολουθούμενη αμέσως από υποδόρια δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες παρείχε αρχικά μέγιστα επίπεδα αντι-Χα δραστηριότητας 1,16 IU/mL ($n=16$) και μέση έκθεση που αντιστοιχεί στο 88% των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας.

Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δοσολογικού σχήματος 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα και 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα σε υγιείς εθελοντές, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται την ημέρα 2 με μέση έκθεση περίπου 15% υψηλότερη μετά από εφάπαξ δόση. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δις ημερησίως δοσολογικού σχήματος 100 IU/kg (1 mg/kg), η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται από την ημέρα 3 έως την ημέρα 4 με μέση έκθεση περίπου 65% υψηλότερη εκείνης που παρατηρείται μετά από εφάπαξ δόση και μέσα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα αντι-Χα δραστικότητας περίπου 1,2 και 0,52 IU/mL, αντίστοιχα.

Σε υγιείς εθελοντές ο όγκος της ένεσης και η συγκέντρωση της δόσης στο εύρος των 100-200 mg/mL δεν επηρεάζουν τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής.

Η φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης φαίνεται να είναι γραμμική στα συνιστώμενα δοσολογικά εύρη.

Η διακύμανση στον ίδιο τον ασθενή και μεταξύ των ασθενών είναι χαμηλή. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δεν παρατηρείται συσσώρευση.

Η αντι-Πα δραστικότητα στο πλάσμα μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου δέκα φορές χαμηλότερη από την αντι-Χα δραστικότητα. Το μέσο μέγιστο επίπεδο της αντι-Πα δραστικότητας παρατηρείται περίπου 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση της υποδόριας ένεσης και προσεγγίζει στα 0,13 IU/mL και 0,19 IU/mL μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως και 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αντι-Χα δραστικότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι περίπου 4,3 λίτρα και προσεγγίζει τον όγκο του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω αποθείωσης και/ή αποπολυμερισμού σε μόρια χαμηλότερου μοριακού βάρους με σημαντικά μειωμένη βιολογική δραστικότητα.

Αποβολή

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι ένα φάρμακο χαμηλής κάθαρσης με μέση κάθαρση της αντι-Χα από το πλάσμα 0,74 L/h μετά από ενδοφλέβια έγχυση 150 IU /kg (1,5 mg/kg) διάρκειας 6 ωρών.

Η αποβολή παρουσιάζεται μονοφασική με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση έως περίπου 7 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης.

Η νεφρική κάθαρση των ενεργών κλασμάτων αντιπροσωπεύει περίπου το 10% της χορηγούμενης δόσης και η συνολική νεφρική απέκκριση των ενεργών και μη ενεργών κλασμάτων, το 40% της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, το κινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν διαφέρει στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Ωστόσο, δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία είναι γνωστό ότι μειώνεται με τη πάροδο της ηλικίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν μειωμένη αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα, η μείωση της μέγιστης αντι-Χα δραστικότητας συσχετίστηκε με αύξηση της βαρύτητας της ηπατικής δυσλειτουργίας (με βάση τις κατηγορίες Child-Pugh). Η μείωση αυτή αποδόθηκε κυρίως στη μείωση του επιπέδου ΑΤΙΙΙ που οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση της ΑΤΙΙΙ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Έχει παρατηρηθεί γραμμική σχέση μεταξύ της κάθαρσης της αντι-Χα από το πλάσμα και της κάθαρσης της κρεατινίνης σε σταθερή κατάσταση, γεγονός που υποδεικνύει μειωμένη κάθαρση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αντι-Χα έκθεση που αντιπροσωπεύεται από την AUC, σε σταθερή κατάσταση, αυξάνεται οριακά στην ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) και στη μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min), η AUC σε σταθερή κατάσταση είναι σημαντικά αυξημένη κατά μέσο όρο 65%, μετά από επαναλαμβανόμενες, μία φορά την ημέρα υποδόριες δόσεις 4.000 IU (40 mg) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αιμοδιύλιση

Η φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης φάνηκε να είναι όμοια με την αντίστοιχη φαρμακοκινητική στον πληθυσμό ελέγχου, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 25 IU, 50 IU ή 100 IU/kg (0,25, 0,50 ή 1,0 mg/kg). Η AUC, ωστόσο, ήταν διπλάσια σε σύγκριση με την αντίστοιχη στην ομάδα ελέγχου.

Σωματικό βάρος

Μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά την ημέρα, υποδότηα χορήγηση δόσεων 150 IU/kg (1,5 mg/kg), η μέση AUC της αντι-Χα δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (ΔΜΣ 30-48 kg/m²) σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα στην ομάδα ελέγχου, ενώ το μέγιστο επίπεδο αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα δεν είναι αυξημένο. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται χαμηλότερη κάθαρση μετά από υποδότηα χορήγηση, η οποία είναι προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος.

Όταν χορηγήθηκε δόση μη προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος, βρέθηκε ότι μετά από εφάπαξ υποδότηα δόση 4.000 IU (40 mg), η αντι-Χα έκθεση είναι 52% υψηλότερη σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και 27% υψηλότερη σε άνδρες χαμηλού σωματικού βάρους (<57 kg) σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους στην ομάδα ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης και των θρομβολυτικών κατά την συγχορήγηση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτός από τις αντιπηκτικές δράσεις της νατριούχου ενοξαπαρίνης, δεν υπήρχαν ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών με την υποδορίως χορηγούμενη δόση των 15 mg/ kg/ημέρα στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους και με την υποδορίως και ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση των 10 mg/kg/ημέρα στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων σε αρουραίους και πιθήκους.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν έχει επιδείξει μεταλλαξιογόνο δράση με βάση *in vitro* δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων της δοκιμασίας κατά Ames και της δοκιμής μορφοποίησης μεταμόρφωσης σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού και, επίσης, δεν έχει επιδείξει κλαστογονική δράση με βάση *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και την *in vivo* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε μυελό των οστών σε αρουραίους.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε κυοφορούντες αρουραίους και κονίλους σε υποδόριες δόσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης έως και 30 mg/kg/ημέρα δεν επέδειξαν καμία ένδειξη τερατογόνου δράσης ή εμβρυοτοξικότητας. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε υποδόριες δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Υποδόρια ένεση

Να μην αναμειγνύεται με άλλα προϊόντα.

Ενδοφλέβια (bolus) ένεση (μόνο για την ένδειξη του οξέος STEMI):

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2.

6.3 Διάρκεια ζωής

Προγεμισμένες σύριγγες

3 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

CLEXANE 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL, 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL: Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (χλωροβουτύλιο και βρωμοβουτύλιο) και βελόνα (με αυτόματο σύστημα ασφαλείας ERIS™ ή PREVENTIS™ ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας).

Διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 προγεμισμένων συριγγών και σε πολλαπλές συσκευασίες των 9 x 10, 100 x 10 και 200 x 10 προγεμισμένων συριγγών.

CLEXANE 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL, 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL: Ενέσιμο διάλυμα σε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (χλωροβουτύλιο και βρωμοβουτύλιο) και βελόνα (με αυτόματο σύστημα ασφαλείας ERIS™ ή PREVENTIS™ ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας).

Διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 προγεμισμένων συριγγών και σε πολλαπλές συσκευασίες των 3 x 10 και 9 x 10 προγεμισμένων συριγγών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη σύριγγα που διατίθεται είναι έτοιμη για άμεση χρήση. Για τον τρόπο χορήγησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα.

Οι προγεμισμένες σύριγγες παρέχονται με ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας. Οι οδηγίες χρήσης βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε σύριγγα προορίζεται μόνο για μια χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα - Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd

Λεωφ. Αθαλάσσης 91

2012 Στρόβολος- Λευκωσία,

Τηλ.: +35 22 871 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CLEXANE 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL: 28077/19-10-88

CLEXANE 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL: 28078/19-10-88

CLEXANE 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL: 9059/92/26-10-93

CLEXANE 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL: 9058/92/26-10-93

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

CLEXANE 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL: 19-10-1988

CLEXANE 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL: 19-10-1988

CLEXANE 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL: 26-10-1993

CLEXANE 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL: 26-10-1993

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

CLEXANE 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL: 08-02-2011

CLEXANE 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL: 08-02-2011

CLEXANE 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL: 08-02-2011

CLEXANE 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL: 08-02-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Υγείας: <http://www.eof.gr>

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- CLEXANE 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες
- CLEXANE 15.000 IU (150 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

12.000 IU (120 mg) /0,8 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστικότητας 12.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 120 mg) σε 0,8 mL ύδωρ για ενέσιμα.

15.000 IU (150 mg) /1 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστικότητας 15.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 150 mg) σε 1,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι μία βιολογική ουσία η οποία λαμβάνεται από τον αλκαλικό αποπολυμερισμό του βενζυλεστερά της ηπαρίνης που προέρχεται από χοίρειο εντερικό βλεννογόνο.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα, τιμή pH 5,5-7,5

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CLEXANE ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους που υποβάλλονται σε ορθοπεδική ή γενική χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης για καρκίνο.
- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο (όπως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, σοβαρές λοιμώξεις ή ρευματοπάθειες) και μειωμένη κινητικότητα που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής.
- Αντιμετώπιση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), με εξαίρεση την PE για την αντιμετώπιση της οποίας πιθανώς να απαιτείται θρομβολυτική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.
- Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:
 - Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI), σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ από του στόματος.
 - Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πρέπει να αντιμετωπιστούν συντηρητικά ή με επακόλουθη Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς

Ο ατομικός κίνδυνος των ασθενών για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση επικυρωμένου μοντέλου διαστρωμάτωσης του κινδύνου.

- Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 2.000 IU (20 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια (SC) ένεση. Η προεγχειρητική έναρξη (2 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση) νατριούχου ενοξαπαρίνης στη δόση των 2.000 IU (20 mg) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής στις χειρουργικές επεμβάσεις μετρίου κινδύνου.
Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία ελάχιστη περίοδο 7-10 ημερών ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ., κινητικότητα). Η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής δεν εμφανίζει πλέον σημαντικά μειωμένη κινητικότητα.
- Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση, με χορήγηση της δόσης έναρξης της θεραπείας, κατά προτίμηση 12 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν η προεγχειρητική προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να ξεκινήσει νωρίτερα από τις 12 ώρες (π.χ., ασθενείς υψηλού κινδύνου που πρόκειται να υποβληθούν σε αναβληθείσα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση), η τελευταία ένεση πρέπει να χορηγείται το αργότερο 12 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση ενώ η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά 12 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση.
 - ο Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση συνιστάται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη διάρκειας έως 5 εβδομάδων.
 - ο Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας ή πυέλου για καρκίνο συνιστάται παράταση της θρομβοπροφύλαξης για διάστημα έως 4 εβδομάδες.

Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση.

Η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγείται για τουλάχιστον 6 έως 14 ημέρες, ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ. κινητικότητα). Το όφελος για θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης των 14 ημερών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE)

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγείται υποδορίως είτε ως μία φορά την ημέρα ένεση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) είτε ως δις ημερησίως ενέσεις των 100 IU/kg (1 mg/kg).

Το σχήμα πρέπει να επιλέγεται από τον ιατρό με βάση την ατομική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής και αιμορραγίας. Το άπαξ ημερησίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) πρέπει να χρησιμοποιείται σε μη επιπλεγμένους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της VTE. Το δις ημερησίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα των 100 IU/kg (1 mg/kg) πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλους τους λοιπούς ασθενείς, όπως στους ασθενείς με παχυσαρκία, συμπτωματική πνευμονική εμβολή (PE), καρκίνο, υποτροπιάζουσα VTE ή εγγύς (λαγόνια φλέβα) θρόμβωση.

Η αγωγή με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνταγογραφείται για μία μέση περίοδο διάρκειας 10 ημερών. Η από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει κατά περίπτωση (βλ. «Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών» στο τέλος της παραγράφου 4.2).

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 IU/kg (1 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης.

Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 50 IU/kg (0,5 mg/kg) για διπλή αγγειακή πρόσβαση ή στα 75 IU/kg (0,75 mg/kg) για μονή αγγειακή πρόσβαση.

Κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος της διύλισης στην αρχή της συνεδρίας. Η δράση αυτής της δόσης είναι συνήθως επαρκής για μία συνεδρία διάρκειας 4 ωρών, ωστόσο, εάν σχηματιστούν δακτύλιοι ινώδους, π.χ., κατά μια συνεδρία μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας από το κανονικό, μπορεί να χορηγηθεί περαιτέρω δόση 50 IU έως 100 IU/kg (0,5 έως 1 mg/kg).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που χρησιμοποιούν νατριούχο ενοξαπαρίνη για προφύλαξη ή θεραπεία καθώς και κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοδιύλισης.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) και θεραπεία του οξέος STEMI

- Για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 2 ημέρες και να συνεχίζεται έως την κλινική σταθεροποίηση. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 2 έως 8 ημέρες.
Η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος συνιστάται για όλους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις σε αρχική από του στόματος δόση φόρτισης των 150–300 mg (σε ασθενείς που δεν έχουν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και δόση συντήρησης των 75–325 mg/ημέρα σε μακροχρόνια βάση ανεξαρτήτως της στρατηγικής της θεραπείας.
- Για τη θεραπεία του οξέος STEMI, η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια (IV) ένεση bolus 3.000 IU (30 mg) και 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδόρια δόση ακολουθούμενη από υποδορίως χορηγούμενη δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες (μέγιστο 10.000 IU (100 mg) για κάθε μία από τις πρώτες δύο υποδόριες δόσεις). Θα πρέπει να συγχρηγείται κατάλληλη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, όπως από του στόματος χορηγούμενο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (75 mg έως 325 mg μία φορά την ημέρα), εκτός εάν αντενδείκνυται. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 8 ημέρες ή έως την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο. Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ένα θρομβολυτικό παράγοντα (ειδικό ή μη ειδικό για ινώδες), η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται μεταξύ 15 λεπτών πριν και 30 λεπτών μετά την έναρξη της ινωδολυτικής θεραπείας.
 - Για τη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, βλ. παράγραφο «Ηλικιωμένοι».
 - Για ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI), εάν η χορήγηση της τελευταίας δόσης της υποδόριας νατριούχου ενοξαπαρίνης πραγματοποιήθηκε λιγότερο από 8 ώρες από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής, δεν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης. Εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής, θα πρέπει να χορηγείται bolus ενδοφλέβια δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Για όλες τις ενδείξεις εκτός από το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), δεν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός εάν υφίσταται νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρακάτω «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4).

Για τη θεραπεία του οξέος STEMI σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αρχική ενδοφλέβια (IV) δόση bolus. Η χορήγηση της δόσης πρέπει να αρχίζει με 75 IU/kg (0,75 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες (μέγιστο 7.500 IU (75 mg) για κάθε μια από τις πρώτες δύο υποδόριες (SC) δόσεις μόνο, ακολουθούμενη από 75 IU/kg (0,75 mg/kg) υποδορίως για τις υπόλοιπες δόσεις). Για τη δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παρακάτω «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2) και απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης.

Πίνακας δοσολογίας για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min):

Ενδειξη	Δοσολογικό σχήμα
Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο	2.000 IU (20 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE)	100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία του οξέος STEMI (ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών)	1 x 3.000 IU (30 mg) ενδοφλεβίως bolus συν 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως και εν συνεχεία 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως κάθε 24 ώρες
Θεραπεία του οξέος STEMI (ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών)	Χωρίς αρχική ενδοφλέβια bolus 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους ενδοφλεβίως και εν συνεχεία 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως κάθε 24 ώρες

Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δοσολογίας δεν ισχύουν για την ένδειξη της αιμοδιύλισης.

- Μέτρια και ήπια νεφρική δυσλειτουργία

Παρόλο που δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση.

Τρόπος χορήγησης

Το CLEXANE δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Για την προφύλαξη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας (SC) ένεσης.

- Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.
- Για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής του κυκλώματος της αιμοδιύλισης.

Η προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης είναι έτοιμη προς άμεση χρήση.

- Τεχνική υποδόριας ένεσης:

Κατά προτίμηση, η ένεση θα πρέπει να χορηγείται όταν ο ασθενής βρίσκεται στην ύπτια θέση. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται με βαθιά υποδόρια ένεση.

Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες σύριγγες μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρα από τη σύριγγα πριν την ένεση. Όταν για την ποσότητα του φαρμάκου που πρόκειται να ενεθεί απαιτείται προσαρμογή με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή, χρησιμοποιείτε τις διαβαθμισμένες προγεμισμένες σύριγγες για την επίτευξη του απαιτούμενου όγκου απορρίπτοντας την περιττή ποσότητα πριν από την ένεση. Πρέπει να γνωρίζετε ότι σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί η ακριβής δόση λόγω των διαβαθμίσεων στη σύριγγα. Σε αυτήν την περίπτωση ο όγκος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη διαβάθμιση.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται εναλλάξ μεταξύ του αριστερού και δεξιού προσθιοπλάγιου ή οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος.

Ολόκληρο το μήκος της βελόνας θα πρέπει να εισάγεται κάθετα σε μια πτυχή δέρματος που συγκρατείται απαλά μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη. Η πτυχή του δέρματος δεν πρέπει να αφήνεται έως την ολοκλήρωση της ένεσης. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση.

Σημείωση για τις προγεμισμένες σύριγγες που διαθέτουν αυτόματο σύστημα ασφαλείας: Το σύστημα ασφαλείας ενεργοποιείται στο τέλος της ένεσης.

Σε περίπτωση αυτοχορήγησης, θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να ακολουθεί τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που περιλαμβάνεται στη συσκευασία αυτού του φαρμάκου.

- Ενδοφλέβια (bolus) ένεση (μόνο για την ένδειξη του οξέος STEMI):

Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.

Για την ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων είτε προγεμισμένη σύριγγα.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας γραμμής. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα. Για την αποφυγή πιθανής ανάμειξης της νατριούχου ενοξαπαρίνης με άλλα φάρμακα, θα πρέπει να γίνει έκπλυση της ενδοφλέβιας πρόσβασης που έχει επιλεγεί με επαρκή ποσότητα φυσιολογικού ορού ή διαλύματος δεξτρόζης πριν και μετά από την ενδοφλέβια bolus χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης προκειμένου να καθαριστεί το στόμιο έγχυσης του φαρμάκου. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ

- Αρχική 3.000 IU (30 mg) bolus

Για την αρχική δόση των 3.000 IU (30 mg) bolus, χρησιμοποιώντας μια διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα νατριούχου ενοξαπαρίνης, απομακρύνετε την περίσσεια όγκου για να παραμείνουν μόνο 3.000 IU (30 mg) στη σύριγγα. Στη συνέχεια η δόση των 3.000 IU (30 mg) μπορεί να ενεθεί απευθείας στην ενδοφλέβια γραμμή.

- Πρόσθετη χορήγηση bolus για Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) όταν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής.

Για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με PCI, πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον ενδοφλέβια bolus δόση των 30 IU/kg (0,3 mg/kg) εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής.

Για να διασφαλιστεί η ακρίβεια του μικρού όγκου που θα ενεθεί, συνιστάται η αραίωση του φαρμάκου στα 300 IU/mL (3 mg/mL).

Για τη λήψη διαλύματος 300 IU/mL (3 mg/mL), συνιστάται η χρήση προγεμισμένης σύριγγας νατριούχου ενοξαπαρίνης 6.000 IU (60 mg), και ασκού έγχυσης 50 mL (δηλ., χρησιμοποιώντας διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ) ως εξής:

Με μία σύριγγα αφαιρέστε 30 mL από τον ασκό έγχυσης και απορρίψτε το υγρό. Ενέστε το πλήρες περιεχόμενο των 6.000 IU (60 mg) της προγεμισμένης σύριγγας νατριούχου ενοξαπαρίνης στα υπόλοιπα 20 mL στον ασκό. Αναμείξτε απαλά τα περιεχόμενα του ασκού.

Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο αραιωμένου διαλύματος με μία σύριγγα για χορήγηση στην ενδοφλέβια γραμμή.

Μετά την ολοκλήρωση της αραίωσης, μπορεί να υπολογιστεί ο όγκος που πρέπει να ενεθεί, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο [Όγκος αραιωμένου διαλύματος (mL) = Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) x 0,1] ή χρησιμοποιώντας τον παρακάτω πίνακα. Η παρασκευή του διαλύματος συνιστάται να πραγματοποιείται αμέσως πριν από τη χρήση.

Όγκος που πρέπει να ενεθεί μέσω ενδοφλέβιας γραμμής μετά την ολοκλήρωση της αραίωσης σε συγκέντρωση των 300 IU (3 mg)/ml

Σωματικό βάρος	Απαιτούμενη δόση 30 IU/kg (0,3 mg/kg)	Όγκος προς έγχυση μετά από αραίωση στην τελική συγκέντρωση των 3 mg/mL	
[kg]	IU	[mg]	[mL]
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

- Ένεση σε αρτηριακή γραμμή:

Χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής του κυκλώματος της αιμοδιύλισης για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.

Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών

- *Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (VKA)*

Για την παρακολούθηση της δράσης των VKA πρέπει να εντατικοποιηθεί η κλινική παρακολούθηση και η διενέργεια εργαστηριακών ελέγχων [χρόνος προθρομβίνης που εκφράζεται ως Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR)].

Καθώς μεσολαβεί κάποιο χρονικό διάστημα πριν από την επίτευξη της μέγιστης δράσης του VKA, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να συνεχίζεται σε σταθερή δόση για όσο διάστημα είναι απαραίτητο, προκειμένου να διατηρηθεί το INR εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους για την ένδειξη σε δύο διαδοχικούς ελέγχους.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν VKA, ο VKA θα πρέπει να διακόπτεται και η πρώτη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης θα πρέπει να χορηγείται όταν το INR μειωθεί κάτω από το θεραπευτικό εύρος.

- *Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και άμεσων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών (DOAC)*

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν νατριούχο ενοξαπαρίνη, θα πρέπει να γίνεται διακοπή της νατριούχου ενοξαπαρίνης και έναρξη του DOAC 0 έως 2 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης σύμφωνα με την επισήμανση του DOAC.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν DOAC, η πρώτη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης πρέπει να χορηγηθεί τη χρονική στιγμή που πρέπει να ληφθεί η επόμενη δόση DOAC.

Χορήγηση σε ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση

Στην περίπτωση που ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στο πλαίσιο επισκληριδίου ή ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης, συνιστάται προσεκτική νευρολογική παρακολούθηση λόγω του κινδύνου εμφάνισης νευραξονικών αιματωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε προφυλακτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα.

Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min, εξετάστε το ενδεχόμενο διπλασιασμού του χρόνου παρακέντησης/τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα σε διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών.

Η έναρξη νατριούχου ενοξαπαρίνης των 2.000 IU (20 mg) 2 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση δεν είναι συμβατή με την νευραξονική αναισθησία.

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για θεραπεία*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας 24 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min, εξετάστε το ενδεχόμενο διπλασιασμού του χρόνου παρακέντησης/τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα σε διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τις δις ημερησίως χορηγούμενες δόσεις (δηλ., 75 IU/kg (0,75 mg/kg) δις ημερησίως ή 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως) θα πρέπει να παραλείψουν

τη δεύτερη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης προκειμένου να επιτραπεί επαρκής καθυστέρηση πριν από την τοποθέτηση ή την αφαίρεση του καθετήρα.

Τα επίπεδα αντι-Χα εξακολουθούν να είναι ανιχνεύσιμα σε αυτά τα χρονικά σημεία, και αυτές οι καθυστερήσεις δεν διασφαλίζουν την αποφυγή νευραξονικού αιματώματος.

Ομοίως, εξετάστε το ενδεχόμενο μη χρήσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη ραχιαία/επισκληρίδιο παρακέντηση ή μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Η καθυστέρηση θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου εξετάζοντας τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης και αιμορραγίας στο πλαίσιο της διαδικασίας όσο και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαίσθησία στη νατριούχο ενοξαπαρίνη, στην ηπαρίνη ή στα παράγωγά της, περιλαμβανομένων άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας (HIT) μέσω ανοσολογικού μηχανισμού εντός των τελευταίων 100 ημερών ή παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία και παθήσεις με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των: πρόσφατο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοήθους νεοπλασματος με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, στη σπονδυλική στήλη ή οφθαλμολογική επέμβαση, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι κίρσοι οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες
- Ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή τοποπεριοχική αναισθησία όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται για θεραπεία τις προηγούμενες 24 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- *Γενικές πληροφορίες*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιείται εκ περιτροπής (μονάδα προς μονάδα) με άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα διαφέρουν ως προς τη διαδικασία παρασκευής τους, το μοριακό τους βάρος, τις ειδικές-Χα και αντι-Πα δραστηριότητες, τις μονάδες, τη δοσολογία και την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουν διαφορές ως προς τη φαρμακοκινητική και τις σχετιζόμενες βιολογικές δράσεις (π.χ., δράση κατά της θρομβίνης και αλληλεπιδράσεις με τα αιμοπετάλια). Ως εκ τούτου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συμμόρφωση με τις ειδικές οδηγίες χρήσης για κάθε φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα.

- *Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας -HIT (>100 ημέρες)*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με ιστορικό ανοσολογικά επαγόμενης HIT εντός των τελευταίων 100 ημερών ή με παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Τα κυκλοφορούντα αντισώματα ενδέχεται να παραμείνουν για αρκετά χρόνια. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με πολύ μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό (>100 ημέρες) επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας χωρίς κυκλοφορούντα αντισώματα. Η απόφαση για τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης σε μία τέτοια περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης του οφέλους-κινδύνου και αφότου εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών θεραπειών που δεν περιέχουν ηπαρίνη (π.χ., δαναπαροϊδικό νάτριο ή λεπιρουδίνη).

- *Παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων*

Ο κίνδυνος εμφάνισης επαγόμενης από αντισώματα HIT υφίσταται και με τις LMWH. Η θρομβοπενία συνήθως εμφανίζεται μεταξύ της 5^{ης} και της 21^{ης} ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Ο κίνδυνος εμφάνισης HIT είναι μεγαλύτερος σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, κυρίως μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο.

Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη και κατόπιν σε τακτικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν HIT (οποιοδήποτε νέο επεισόδιο αρτηριακής και/ή φλεβικής θρομβοεμβολής, οποιαδήποτε επώδυνη δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τυχόν αλλεργική ή αναφυλακτοειδής αντίδραση στη θεραπεία), θα πρέπει να μετράται ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων, καθώς και ότι αν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Στην πράξη, εάν παρατηρηθεί επιβεβαιωμένη σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30 έως 50 % της αρχικής τιμής), η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να μεταβεί σε άλλη εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία που δεν περιέχει ηπαρίνη.

- *Αιμορραγία*

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, θα πρέπει να ερευνάζεται η προέλευση της αιμορραγίας και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη, όπως και κάθε άλλη αντιπηκτική θεραπεία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας, όπως:

- διαταραχή της αιμόστασης,
- ιστορικό πεπτικού έλκους,
- πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- σοβαρή αρτηριακή υπέρταση,
- πρόσφατη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια,
- νευρολογική ή οφθαλμολογική χειρουργική επέμβαση,
- ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.5).

- *Εργαστηριακές εξετάσεις*

Στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή, η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν επηρεάζει σημαντικά το χρόνο αιμορραγίας και τους γενικούς ελέγχους της πήκτικότητας του αίματος, ούτε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή τη δέσμευση του ινωδογόνου στα αιμοπετάλια.

Σε υψηλότερες δόσεις, ενδέχεται να εμφανιστεί αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), και του ενεργοποιημένου χρόνου πήξεως (ACT). Οι αυξήσεις των aPTT και ACT δεν έχουν γραμμική συσχέτιση με την αύξηση της αντιθρομβωτικής δράσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης και, ως εκ τούτου, είναι ακατάλληλες και μη αξιόπιστες για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης.

- *Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση*

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν πρέπει να πραγματοποιείται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευραξονικών αιματωμάτων κατά την ταυτόχρονη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης με ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση που οδήγησαν σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Τα συμβάματα αυτά είναι σπάνια με δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης σε δόσεις των 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα ή χαμηλότερες. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται μετεγχειρητικοί μόνιμοι επισκληρίδιοι καθετήρες, με την ταυτόχρονη χρήση επιπρόσθετων φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), κατά

την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση ή σε ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης.

Προκειμένου να μειωθεί ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης ταυτόχρονα με επισκληρίδια ή ραχιαία αναισθησίας/αναλγησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση πραγματοποιείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη μιας αρκετά χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός. Για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη [15 30 mL/λεπτό], απαιτείται να λαμβάνονται υπόψη συμπληρωματικές παράμετροι γιατί η αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι πιο παρατεταμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην περίπτωση που ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια επισκληρίδιας ή ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης, απαιτείται τακτική παρακολούθηση για την ανίχνευση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικής βλάβης, όπως οσφυαλγία μέσης γραμμής, αισθητικά και κινητικά ελλείμματα (αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων), δυσλειτουργία του εντέρου και/ή της ουροδόχου κύστης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται οδηγία να αναφέρουν αμέσως την τυχόν εμφάνιση οποιουδήποτε από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα. Εάν πιθανολογούνται σημεία ή συμπτώματα νωτιαίου αιματώματος, θα πρέπει να ξεκινάει επείγουσα διάγνωση και θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του ενδεχομένου διενέργειας αποσυμπίεσης νωτιαίου μυελού ακόμη και αν μια τέτοια θεραπεία μπορεί να μην αποτρέψει ή να αντιστρέψει τα νευρολογικά επακόλουθα.

- *Δερματική νέκρωση / δερματική αγγειίτιδα*

Δερματική νέκρωση και δερματική αγγειίτιδα έχουν αναφερθεί με LMWH και η εμφάνισή τους θα πρέπει να οδηγεί σε άμεση διακοπή της θεραπείας.

- *Διαδικασίες Διαδερμικής Στεφανιαίας Επαναγγείωσης*

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μετά από αγγειακή παρέμβαση κατά τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης, του NSTEMI και του οξέος STEMI, πρέπει να τηρούνται ακριβώς τα συνιστώμενα χρονικά διαστήματα μεταξύ των ενέσιμων δόσεων νατριούχου ενοξαπαρίνης. Είναι σημαντικό να επιτυγχάνεται αιμόσταση στη θέση της παρακέντησης μετά από PCI. Εάν χρησιμοποιείται συσκευή σύγκλισης το θηκάρι μπορεί να αφαιρεθεί αμέσως. Εάν χρησιμοποιείται χειρονακτική μέθοδος πίεσης, το θηκάρι μπορεί να αφαιρεθεί 6 ώρες μετά την τελευταία ενδοφλέβια/υποδόρια ένεση νατριούχου ενοξαπαρίνης. Εάν η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρόκειται να συνεχιστεί, η επόμενη προγραμματισμένη δόση δεν πρέπει να χορηγηθεί νωρίτερα από 6 έως 8 ώρες μετά την αφαίρεση του θηκαριού. Η θέση της επέμβασης θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία αιμορραγίας ή σχηματισμού αιματώματος.

- *Οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα*

Η χρήση ηπαρίνης συνήθως δεν συνιστάται σε ασθενείς με οξεία λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα λόγω του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Αν η χρήση ηπαρίνης θεωρείται απολύτως απαραίτητη, η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής εξατομικευμένης αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

- *Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις θρόμβωσης προσθετικής καρδιακής βαλβίδας σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη. Παράγοντες σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένων της υποκείμενης νόσου και των μη επαρκών κλινικών δεδομένων, περιορίζουν την αξιολόγηση αυτών των περιπτώσεων. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν έγκυες γυναίκες στις οποίες η θρόμβωση οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο.

- *Έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη σε έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε μία κλινική μελέτη σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα στις οποίες χορηγήθηκε νατριούχος ενοξαπαρίνη (100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα) για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής, 2 στις 8 γυναίκες ανέπτυξαν θρόμβους με αποτέλεσμα την απόφραξη της βαλβίδας. Το σύμβαμα αυτό οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές θρόμβωσης της βαλβίδας σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα κατά τη διάρκεια λήψης νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής.

- *Ηλικιωμένοι*

Στους ηλικιωμένους δεν παρατηρείται αυξημένη τάση για αιμορραγία εντός του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για προφύλαξη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ιδιαίτερα οι ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω) μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών με το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που αντιμετωπίζονται για STEMI συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

- *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η αυξημένη έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση, ενώ μπορεί να εξετάζεται και το ενδεχόμενο βιολογικής παρακολούθησης μέσω μέτρησης της αντι-Χα δραστηριότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης. Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min) η έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη είναι σημαντικά αυξημένη, συνιστάται προσαρμογή της δόσης του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς και σκοπούς προφύλαξης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καμία προσαρμογή της δόσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία.

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω αυξημένης πιθανότητας αιμορραγίας. Προσαρμογή της δοσολογίας βασισμένη στον έλεγχο των επιπέδων αντι-Χα δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και δεν συστήνεται. (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Χαμηλό σωματικό βάρος*

Σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και άνδρες χαμηλού σωματικού βάρους (<57 kg), έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στη νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγούμενη σε προφυλακτικές δόσεις (χωρίς προσαρμογή σύμφωνα με το σωματικό βάρος), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Παχύσαρκοι ασθενείς*

Οι παχύσαρκοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προφυλακτικών δόσεων σε παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{M}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$) δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως και δεν υπάρχει συναίνεση ως προς την προσαρμογή της δόσης. Οι

ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα θρομβοεμβολής.

- *Υπερκαλιαιμία*

Οι ηπαρίνες μπορούν να καταστείλουν την επινεφριδιακή έκκριση αλδοστερόνης οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα μεταβολική οξέωση ή στους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ιδιαίτερα στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

- *Παρακολούθηση*

Οι LMWH είναι βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προκειμένου να βελτιωθεί η παρακολούθηση των LMWH, συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καταγράφουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στο αρχείο του ασθενούς.

- *Νάτριο*

Για τους ασθενείς που λαβάνουν μεγαλύτερη δοσολογία από 210 mg/ημέρα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 24 mg νατρίου ανά μονάδα δόσης. Αυτό ισοδυναμεί με 1.2% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4)*

Πριν από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνιστάται η διακοπή ορισμένων παραγόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση, εκτός και εάν η χρήση τους ενδείκνυται αυστηρά. Εάν η χρήση του συνδυασμού ενδείκνυται, η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση, κατά περίπτωση. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται φαρμακευτικά προϊόντα, όπως:

- Συστηματικά σαλικυλικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις και ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της κετορολάκης,
- Λοιπά θρομβολυτικά (π.χ., αλτεπλάση, ρετεπλάση, στρεπτοκινάση, τενεκτεπλάση, ουροκινάση) και αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση για την οποία απαιτείται προσοχή:

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να συγχορηγηθούν με προσοχή με νατριούχο ενοξαπαρίνη:

- *Λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως:*

- Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, περιλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που χρησιμοποιείται σε αντι-συσσωρευτικές δόσεις (καρδιοπροστασία), κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη και ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa που ενδείκνυται στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας,
- Δεξτράνη 40,
- Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου:*

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό μπορούν να συγχορηγηθούν με νατριούχο ενοξαπαρίνη υπό προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Στον άνθρωπο δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενοξαπαρίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το πρώτο τρίμηνο.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένα σε ζώα έδειξαν ότι η διέλευση της ενοξαπαρίνης μέσω του πλακούντα είναι ελάχιστη. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν ο ιατρός έχει τεκμηριώσει ότι είναι σαφώς αναγκαία.

Οι έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδείξεις αιμορραγίας ή υπερβολικής αντιπηκτικής δράσης και θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συνολικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, θρομβοπενίας ή οστεοπόρωσης σε σχέση με τον κίνδυνο που παρατηρείται σε μη έγκυες γυναίκες, με εξαίρεση τις έγκυες γυναίκες με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην περίπτωση που έχει προγραμματιστεί διενέργεια επισκληριδίου αναισθησίας, συνιστάται πρώτα η απόσυρση της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμετάβλητη ενοξαπαρίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους, η απέκκριση της ενοξαπαρίνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα είναι πολύ χαμηλή.

Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή. Το CLEXANE μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σχετικά με τη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 15.000 ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη σε κλινικές μελέτες. Αυτές περιελάμβαναν 1.776 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση ή χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, 1.169 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, 559 για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), 1.578 για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q και 10.176 για τη θεραπεία του οξέος STEMI.

Το δοσολογικό σχήμα της νατριούχου ενοξαπαρίνης που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια αυτών των κλινικών μελετών διαφέρει ανάλογα με τις ενδείξεις. Για την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, η δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν 4.000 IU (40 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), οι ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη αντιμετωπίστηκαν με τη

δόση των 100 IU/kg (1 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως κάθε 12 ώρες ή με τη δόση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, οι δόσεις ήταν 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες, και στην κλινική μελέτη για τη θεραπεία του οξέος STEMI το δοσολογικό σχήμα νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν ενδοφλέβια bolus δόση των 3.000 IU (30 mg) ακολουθούμενη από 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες.

Στις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγίες, θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Συνοπτικός κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία (*υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία) αναφέρονται παρακάτω.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

- Συχνές: Αιμορραγία, αιμορραγική αναιμία*, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση.
- Σπάνιες: Ηωσινοφιλία*, περιπτώσεις ανοσοαλλεργικής θρομβοπενίας με θρόμβωση, σε μερικές από τις οποίες η θρόμβωση ήταν επιπλεγμένη από έμφρακτο οργάνου ή ισχαιμία των άκρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

- Συχνές: Αλλεργική αντίδραση
- Σπάνιες: Αναφυλακτικές/Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

- Συχνές: Κεφαλαλγία*

Αγγειακές διαταραχές

- Σπάνιες: Αιμάτωμα νωτιαίου μυελού* (η νευραξονικό αιμάτωμα). Αυτές οι αντιδράσεις οδήγησαν σε διάφορων βαθμών νευρολογικές βλάβες, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή μόνιμης παράλυσης (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

- Πολύ συχνές: Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (κυρίως των τρανσαμινασών > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο)
- Όχι συχνές: Ηπατοκυτταρική ηπατική βλάβη*,
- Σπάνιες: Χολοστατική ηπατική βλάβη*,

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

- Συχνές: Κνίδωση, κνησμός, ερύθημα
- Όχι συχνές: Πομφολυγώδης δερματίτιδα, αλωπεκία*
- Σπάνιες: Δερματική αγγειίτιδα*, δερματική νέκρωση* συνήθως εμφανιζόμενη στη θέση της ένεσης (αυτά τα φαινόμενα συνήθως προηγούνται της πορφύρας ή των ερυθριματώδων πλακών, διηθημένων και επώδυνων).

Οξίδια στη θέση ένεσης* (φλεγμονώδη οξίδια, τα οποία δεν αποτελούν κυστικά έγκλειστα ενοξαπαρίνης). Αυτά υποχωρούν μετά από μερικές ημέρες και δεν θα πρέπει να αποτελέσουν λόγο διακοπής της θεραπείας.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

- Σπάνιες: Οστεοπόρωση * μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

- Συχνές: Αιμάτωμα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, λοιπές αντιδράσεις της θέσης ένεσης (όπως οίδημα, αιμορραγία, υπερευαισθησία, φλεγμονή, μάζα, άλγος ή αντίδραση)
- Όχι συχνές: Τοπικός ερεθισμός, δερματική νέκρωση στη θέση της ένεσης.

Παρακλινικές εξετάσεις

- Σπάνιες: Υπερκαλιαιμία* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγίες

Αυτές περιλαμβάνουν μείζονες αιμορραγίες που αναφέρθηκαν το πολύ στο 4,2 % των ασθενών (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση). Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Σε χειρουργικούς ασθενείς, οι αιμορραγικές επιπλοκές θεωρήθηκαν σημαντικές: (1) αν η αιμορραγία προκάλεσε σημαντικό κλινικό σύμπτωμα ή (2) εάν συνοδευόταν από μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dL ή από μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων προϊόντων αίματος. Σε κάθε περίπτωση οι οπισθοπεριτοναϊκές και ενδοκρανιακές αιμορραγίες θεωρήθηκαν ως μείζονες.

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί επί παρουσίας σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνων, όπως: οργανικές βλάβες που ενδέχεται να αιμορραγήσουν, επεμβατικές διαδικασίες ή ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς	Προφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς	Θεραπεία σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	Θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q	Θεραπεία σε ασθενείς με οξύ STEMI
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Αιμορραγία^a Σπάνιες: Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Συχνές: Αιμορραγία^a	Πολύ συχνές: Αιμορραγία^a Όχι συχνές: Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Συχνές: Αιμορραγία^a Σπάνιες: Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	Συχνές: Αιμορραγία^a Όχι συχνές: Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία

^a όπως αιμάτωμα, εκχύμωση σε σημείο εκτός της θέσης της ένεσης, αιμάτωμα τραύματος, αιματουρία, επίσταξη και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς	Προφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς	Θεραπεία σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	Θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q	Θεραπεία σε ασθενείς με οξύ STEMI
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Συχνές: Θρομβοπενία	Όχι συχνές: Θρομβοπενία	Πολύ συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Συχνές: Θρομβοπενία	Όχι συχνές: Θρομβοπενία	Συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Θρομβοπενία Πολύ σπάνιες: Ανοσοαλλεργική θρομβοπενία

^β: Αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων >400 G/L

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Η ακούσια υπερδοσολογία με νατριούχο ενοξαπαρίνη μετά από ενδοφλέβια, εξωσωματική ή υποδόρια χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές. Η απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από την από του στόματος χρήση δεν είναι πιθανή, ακόμη και όταν αυτή χορηγείται σε μεγάλες δόσεις.

Αντιμετώπιση

Οι αντιπηκτικές δράσεις μπορούν να εξουδετερωθούν σε μεγάλο βαθμό μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης πρωταμίνης. Η δόση της πρωταμίνης εξαρτάται από τη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης που ενέθηκε. 1 mg πρωταμίνης εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης, αν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε εντός των προηγούμενων 8 ωρών. Μπορεί να χορηγηθεί έγχυση 0,5 mg πρωταμίνης ανά 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης εάν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε περισσότερες από 8 ώρες πριν τη χορήγηση της πρωταμίνης ή εάν διαπιστώνεται ανάγκη για δεύτερη δόση πρωταμίνης. Δώδεκα (12) ώρες μετά την ένεση της νατριούχου ενοξαπαρίνης, η χορήγηση πρωταμίνης ενδέχεται να μην είναι αναγκαία. Ωστόσο, ακόμα

και με υψηλές δόσεις πρωταμίνης, η αντι-Χα δραστικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (το μέγιστο 60%). (Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για άλατα πρωταμίνης).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικός παράγοντας, ομάδα ηπαρίνης, Κωδικός ATC: B01A B05

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ενοξαπαρίνη είναι μια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) με μέσο μοριακό βάρος περίπου 4.500 dalton, στην οποία έχουν διαχωριστεί οι αντιθρομβωτικές και οι αντιπηκτικές δράσεις των τυπικών ηπαρινών. Η φαρμακευτική ουσία είναι το άλας του νατρίου.

Σε *in vitro* κεκαθαρισμένο σύστημα η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει υψηλή αντι-Χα δραστικότητα (περίπου 100 IU/mg) και χαμηλή αντι-IIa ή αντιθρομβινική δραστικότητα (περίπου 28 IU/mg), με αναλογία της τάξεως του 3,6. Αυτές οι αντιπηκτικές δράσεις μεσολαβούνται από την αντιθρομβίνη III (ATIII), με αποτέλεσμα την εκδήλωση αντιθρομβωτικής δράσης στον άνθρωπο.

Εκτός από την αντι-Χα/IIa δραστικότητα, έχουν προσδιοριστεί περαιτέρω αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ενοξαπαρίνης σε υγιή άτομα και ασθενείς καθώς και σε μη κλινικά μοντέλα.

Αυτές περιλαμβάνουν, εξαρτώμενη από την ATIII αναστολή των άλλων παραγόντων πήξης, όπως ο παράγοντας VIIa, επαγωγή της απελευθέρωσης του αναστολέα του ενδογενούς ιστικού παράγοντα (TFPI), καθώς και μειωμένη απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF) από το αγγειακό ενδοθήλιο στην κυκλοφορία του αίματος. Οι παράγοντες αυτοί είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στη συνολική αντιθρομβωτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης.

Όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται ως θεραπεία προφύλαξης, δεν επηρεάζει σημαντικά τον aPTT. Όταν χρησιμοποιείται ως θεραπευτική αγωγή, μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του aPTT κατά 1,5-2,2 φορές το χρόνο ελέγχου κατά τη μέγιστη δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της σχετιζόμενης με χειρουργική επέμβαση φλεβικής θρομβοεμβολής

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση:

Σε μία διπλά τυφλή μελέτη επέκτασης της προφύλαξης για ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου, 179 ασθενείς χωρίς φλεβική θρομβοεμβολή που κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) υποδορίως, και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σχήμα με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) (n=90) μία φορά την ημέρα υποδορίως είτε με εικονικό φάρμακο (n=89) για 3 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) κατά τη διάρκεια της παράτασης της προφύλαξης ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκε πνευμονική εμβολή. Δεν παρουσιάστηκε μείζων αιμορραγία. Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επέκτασης της προφύλαξης	90 (100)	89 (100)
Συνολικά VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Συνολική DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Εγγύς DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,008		
[#] τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,537		

Σε μία δεύτερη διπλά τυφλή μελέτη, 262 ασθενείς χωρίς VTE που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου οι οποίοι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) υποδορίως, τυχαιοποιήθηκαν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε δοσολογικό σχήμα με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) (n=131) μία φορά την ημέρα υποδορίως ή με εικονικό φάρμακο (n=131) για 3 εβδομάδες. Ομοίως με την πρώτη μελέτη, η επίπτωση της VTE κατά τη διάρκεια της επέκτασης της προφύλαξης ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα συνολικά περιστατικά VTE (νατριούχος ενοξαπαρίνη 21 [16%] έναντι του εικονικού φαρμάκου 45 [34,4%], p=0,001) και εγγύς DVT (νατριούχος ενοξαπαρίνη 8 [6,1%] έναντι του εικονικού φαρμάκου 28 [21,4%], p<0,001). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της ομάδας που έλαβε νατριούχο ενοξαπαρίνη και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο
Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης ενός δοσολογικού σχήματος προφύλαξης με νατριούχο ενοξαπαρίνη τεσσάρων εβδομάδων με ενός δοσολογικού σχήματος μιας εβδομάδας, ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε 332 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή ή πυελική χώρα για καρκίνο. Οι ασθενείς έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη (4.000 IU (40 mg) υποδορίως) καθημερινά για 6 έως 10 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη είτε νατριούχου ενοξαπαρίνης είτε εικονικού φαρμάκου για επιπλέον 21 ημέρες. Αμφοτερόπλευρη φλεβογραφία διενεργήθηκε μεταξύ των ημερών 25 και 31, ή νωρίτερα σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι παρακολούθηθηκαν για τρεις μήνες. Η προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση για καρκίνο στην κοιλιακή ή την πυελική χώρα μείωσε σημαντικά την επίπτωση της τεκμηριωμένης με φλεβογραφία θρόμβωσης, σε σύγκριση με τη θεραπεία προφύλαξης με νατριούχο ενοξαπαρίνη διάρκειας μίας εβδομάδας. Τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης ήταν 12,0 % (n=20) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 4,8% (n=8) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης, p=0,02. Η διαφορά αυτή παρέμεινε στους τρεις μήνες [13,8% έναντι 5,5% (n=23 έναντι 9), p=0,01]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τα ποσοστά αιμορραγίας ή άλλων επιπλοκών κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου ή της περιόδου παρακολούθησης.

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο που αναμένεται να επάγει περιορισμό της κινητικότητας

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) ή 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως και του εικονικού φαρμάκου ως προς την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) σε παθολογικούς ασθενείς με σοβαρά περιορισμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια οξείας νόσου (ορίζεται ως απόσταση βάρδισης <10 μέτρων για ≤3 ημέρες). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III ή IV κατά NYHA), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή επιπλεγμένη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία λοίμωξη ή οξεία ρευματική νόσο, εάν σχετιζόταν με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για VTE (ηλικία ≥75 ετών, καρκίνος, προηγούμενη VTE, παχυσαρκία, κίρσοι, ορμονοθεραπεία και χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια).

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 1.102 ασθενείς και 1.073 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η θεραπεία συνεχίστηκε για 6 έως 14 ημέρες (διάμεση διάρκεια 7 ημέρες). Κατά τη χορήγηση στη δόση των

4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση της VTE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 2.000 IU (20 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Εικονικό φάρμακο n (%)
Όλοι οι ιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια οξείας νόσου	287 (100)	291(100)	288 (100)
Συνολικά VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Συνολική DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Εγγύς DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Συμβάματα φλεβικής θρομβοεμβολής τα οποία περιελάμβαναν DVT, PE και θάνατο που θεωρήθηκε θρομβοεμβολικής αιτιολογίας *τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,0002			

Περίπου 3 μήνες μετά την ένταξη, η επίπτωση της VTE παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Η εμφάνιση συνολικής και μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 8,6% και 1,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 11,7% και 0,3% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) και 12,6% και 1,7% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 4,000 IU (40 mg).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με ή χωρίς πνευμονική εμβολή

Σε μία πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη, 900 ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) στα κάτω άκρα με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE) τυχαιοποιήθηκαν σε ενδονοσοκομειακή θεραπεία με (i) νατριούχο ενοξαπαρίνη 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα υποδορίως, (ii) νατριούχο ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες υποδορίως ή (iii) ηπαρίνη ενδοφλεβίως bolus (5.000 IU) ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση (χορήγηση για επίτευξη aPTT 55 έως 85 δευτερόλεπτα). Στη μελέτη εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία συνολικά 900 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης νατριούχο βαρφαρίνη (προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με το χρόνο προθρομβίνης για την επίτευξη INR 2,0 έως 3,0), η έναρξη της οποίας έλαβε χώρα εντός 72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη ή της συνήθους θεραπείας με ηπαρίνη και συνεχίστηκε για 90 ημέρες. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη ή η συνήθους θεραπεία με ηπαρίνη χορηγήθηκε για τουλάχιστον 5 ημέρες και έως την επίτευξη του INR-στόχου με νατριούχο βαρφαρίνη. Αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν ισοδύναμα με τη συνήθη θεραπεία με ηπαρίνη ως προς τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και/ή PE). Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα υποδορίως n (%)	Ηπαρίνη Προσαρμοσμένη ως προς το aPTT ενδοφλέβια θεραπεία n (%)

Όλοι οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DTV) που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς πνευμοική εμβολή (PE)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Συνολικά VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• DVT μόνο (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Εγγύς DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = σύμβαμα φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και/ή PE) *Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τις θεραπευτικές διαφορές ως προς τα συνολικά VTE ήταν: - νατριούχος ενοξαπαρίνη μία φορά την ημέρα έναντι ηπαρίνης (-3,0 έως 3,5) - νατριούχος ενοξαπαρίνη κάθε 12 ώρες έναντι ηπαρίνης (-4,2 έως 1,7).			

Το ποσοστό των συμβαμάτων μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 1,7% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, 1,3% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως και 2, 1% στην ομάδα της ηπαρίνης.

Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 3.171 ασθενείς οι οποίοι εντάχθηκαν κατά την οξεία φάση ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν, σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (100 έως 325 mg μία φορά την ημέρα), νατριούχο ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) είτε υποδορίως χορηγούμενη κάθε 12 ώρες είτε ενδοφλεβίως χορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προσαρμοσμένη με βάση το aPTT. Οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν θεραπεία στο νοσοκομείο για μια ελάχιστη περίοδο 2 ημερών και μέγιστη περίοδο 8 ημερών, έως την κλινική σταθεροποίηση, τη διενέργεια διαδικασίας επαναγγείωσης ή την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς έπρεπε να υποβληθούν σε παρακολούθηση διάρκειας 30 ημερών. Σε σύγκριση με την ηπαρίνη, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά τη συνδυασμένη επίπτωση στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου με ποσοστό μείωσης 19,8 έως 16,6% (μείωση του σχετικού κινδύνου 16,2%) την ημέρα 14. Αυτή η μείωση της συνδυασμένης επίπτωσης διατηρήθηκε μετά από 30 ημέρες (από 23,3 έως 19,8%, μείωση του σχετικού κινδύνου 15%). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών, παρόλο που η αιμορραγία της θέσης της υποδόριας ένεσης ήταν πιο συχνή.

Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 20.479 ασθενείς με STEMI που πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν ινωδολυτική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε νατριούχο ενοξαπαρίνη σε μία εφάπαξ 3.000 IU (30 mg) ενδοφλέβια bolus δόση και υποδόρια δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) ακολουθούμενη από υποδόρια ένεση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες είτε ενδοφλέβια χορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προσαρμοσμένη με βάση το aPTT για 48 ώρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης ακετυλοσαλικυλικό οξύ για ελάχιστη περίοδο διάρκειας 30 ημερών. Η στρατηγική χορήγησης της νατριούχου ενοξαπαρίνης προσαρμόστηκε για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ηλικίας τουλάχιστον 75 ετών. Οι υποδόριες ενέσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγήθηκαν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μία ελάχιστη περίοδο διάρκειας οκτώ ημερών (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο).

4.716 ασθενείς υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) και έλαβαν αντιθρομβωτική υποστήριξη με τυφλοποιημένο φάρμακο της μελέτης. Ως εκ τούτου, για τους ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη, η PCI επρόκειτο να πραγματοποιηθεί με θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη (χωρίς αλλαγή) χρησιμοποιώντας το τεκμηριωμένο δοσολογικό σχήμα από

προηγούμενες μελέτες, δηλ., χωρίς επιπρόσθετη χορήγηση δόσης, αν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε σε λιγότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού και ενδοφλέβια bolus 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης, αν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού.

Σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, ένα σύνθετο σημείο θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας ή νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου τις πρώτες 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση [9,9% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης, σε σύγκριση με 12,0% στην ομάδα της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης] με 17 % μείωση του σχετικού κινδύνου ($p<0,001$).

Τα οφέλη από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη, ήταν εμφανή για μια σειρά εκβάσεων αποτελεσματικότητας, εμφανίστηκαν στις 48 ώρες όπου παρατηρήθηκε 35% μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τη θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ($p<0,001$).

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σταθερή σε όλες τις βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, ο εντοπισμός του εμφράκτου, του ιστορικού διαβήτη, του ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του τύπου του χορηγούμενου ινωδολυτικού και του χρόνου έως τη θεραπεία με το φάρμακο της μελέτης. Παρατηρήθηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (23% μείωση του σχετικού κινδύνου) ή που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (15% μείωση του σχετικού κινδύνου, $p=0,27$ για την αλληλεπίδραση). Το ποσοστό για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας στις 30 ημέρες (μέτρο καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ($p<0,0001$) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας στις 30 ημέρες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p<0,0001$) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (2,1%) έναντι της ομάδας της ηπαρίνης (1,4%). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (0,5%) έναντι της ομάδας της ηπαρίνης (0,1%), ενώ η επίπτωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (0,8% με νατριούχο ενοξαπαρίνη έναντι 0,7% με ηπαρίνη).

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο που παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 30 ημέρες, διατηρήθηκε για μία περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 12 μηνών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης 4.000 IU (40 mg) σε ασθενείς με κίρρωση (κατηγορία B-C κατά Child-Pugh) φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βιβλιογραφικές μελέτες ενδέχεται να έχουν περιορισμούς. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4) και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες προσδιορισμού της δόσης σε ασθενείς με κίρρωση (κατηγορία A, B ούτε C κατά Child Pugh).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της νατριούχου ενοξαπαρίνης έχουν μελετηθεί κυρίως ως προς τη χρονική διάρκεια της αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα, καθώς επίσης και της αντι-Πα δραστηριότητας, στο συνιστώμενο δοσολογικό εύρος μετά την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση και μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αντι-Χα και αντι anti-Πα ιδιοτήτων φαρμακοκινητικής πραγματοποιήθηκε με χρήση επικυρωμένων αμιδολυτικών μεθόδων.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από υποδόρια ένεση με βάση την αντι-Χα δραστηριότητα προσεγγίζει το 100%.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές δόσεις και διαφορετικά σκευάσματα και δοσολογικά σχήματα:

Η μέση μέγιστη τιμή της αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα παρατηρείται 3 έως 5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση και προσεγγίζει περίπου στις 0,2, 0,4, 1,0 και 1,3 αντι-Χα IU/mL μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση δόσεων των 2.000 IU, 4.000 IU, 100 IU/kg και 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg και 1.5 mg/kg), αντίστοιχα.

Μία ενδοφλέβια δόση bolus των 3.000 IU (30 mg) ακολουθούμενη αμέσως από υποδόρια δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες παρείχε αρχικά μέγιστα επίπεδα αντι-Χα δραστηριότητας 1,16 IU/mL (n=16) και μέση έκθεση που αντιστοιχεί στο 88% των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας.

Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δοσολογικού σχήματος 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα και 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα σε υγιείς εθελοντές, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται την ημέρα 2 με μέση έκθεση περίπου 15% υψηλότερη μετά από εφάπαξ δόση. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δις ημερησίως δοσολογικού σχήματος 100 IU/kg (1 mg/kg), η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται από την ημέρα 3 έως την ημέρα 4 με μέση έκθεση περίπου 65% υψηλότερη εκείνης που παρατηρείται μετά από εφάπαξ δόση και μέσα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα αντι-Χα δραστηριότητας περίπου 1,2 και 0,52 IU/mL, αντίστοιχα.

Σε υγιείς εθελοντές ο όγκος της ένεσης και η συγκέντρωση της δόσης στο εύρος των 100-200 mg/mL δεν επηρεάζουν τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής.

Η φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης φαίνεται να είναι γραμμική στα συνιστώμενα δοσολογικά εύρη.

Η διακύμανση στον ίδιο τον ασθενή και μεταξύ των ασθενών είναι χαμηλή. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δεν παρατηρείται συσσώρευση.

Η αντι-Πα δραστηριότητα στο πλάσμα μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου δέκα φορές χαμηλότερη από την αντι-Χα δραστηριότητα. Το μέσο μέγιστο επίπεδο της αντι-Πα δραστηριότητας παρατηρείται περίπου 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση της υποδόριας ένεσης και προσεγγίζει στα 0,13 IU/mL και 0,19 IU/mL μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως και 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αντι-Χα δραστηριότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι περίπου 4,3 λίτρα και προσεγγίζει τον όγκο του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω αποθείωσης και/ή αποπολυμερισμού σε μόρια χαμηλότερου μοριακού βάρους με σημαντικά μειωμένη βιολογική δραστηριότητα.

Αποβολή

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι ένα φάρμακο χαμηλής κάθαρσης με μέση κάθαρση της αντι-Χα από το πλάσμα 0,74 L/h μετά από ενδοφλέβια έγχυση 150 IU /kg (1,5 mg/kg) διάρκειας 6 ωρών.

Η αποβολή παρουσιάζεται μονοφασική με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση έως περίπου 7 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης.

Η νεφρική κάθαρση των ενεργών κλασμάτων αντιπροσωπεύει περίπου το 10% της χορηγούμενης δόσης και η συνολική νεφρική απέκκριση των ενεργών και μη ενεργών κλασμάτων, το 40% της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, το κινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν διαφέρει στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Ωστόσο, δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία είναι γνωστό ότι μειώνεται με τη πάροδο της ηλικίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν μειωμένη αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα, η μείωση της μέγιστης αντι-Χα δραστηριότητας συσχετίστηκε με αύξηση της βαρύτητας της ηπατικής δυσλειτουργίας (με βάση τις κατηγορίες Child-Pugh). Η μείωση αυτή αποδόθηκε κυρίως στη μείωση του επιπέδου ΑΤΙΙΙ που οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση της ΑΤΙΙΙ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Έχει παρατηρηθεί γραμμική σχέση μεταξύ της κάθαρσης της αντι-Χα από το πλάσμα και της κάθαρσης της κρεατινίνης σε σταθερή κατάσταση, γεγονός που υποδεικνύει μειωμένη κάθαρση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αντι-Χα έκθεση που αντιπροσωπεύεται από την AUC, σε σταθερή κατάσταση, αυξάνεται οριακά στην ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) και στη μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min), η AUC σε σταθερή κατάσταση είναι σημαντικά αυξημένη κατά μέσο όρο 65%, μετά από επαναλαμβανόμενες, μία φορά την ημέρα υποδόριες δόσεις 4.000 IU (40 mg) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αιμοδιύλιση

Η φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης φάνηκε να είναι όμοια με την αντίστοιχη φαρμακοκινητική στον πληθυσμό ελέγχου, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 25 IU, 50 IU ή 100 IU/kg (0,25, 0,50 ή 1,0 mg/kg). Η AUC, ωστόσο, ήταν διπλάσια σε σύγκριση με την αντίστοιχη στην ομάδα ελέγχου.

Σωματικό βάρος

Μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά την ημέρα, υποδόρια χορήγηση δόσεων 150 IU/kg (1,5 mg/kg), η μέση AUC της αντι-Χα δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (ΔΜΣ 30-48 kg/m²) σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα στην ομάδα ελέγχου, ενώ το μέγιστο επίπεδο αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα δεν είναι αυξημένο. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται χαμηλότερη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση, η οποία είναι προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος.

Όταν χορηγήθηκε δόση μη προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος, βρέθηκε ότι μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 4.000 IU (40 mg), η αντι-Χα έκθεση είναι 52% υψηλότερη σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και 27% υψηλότερη σε άνδρες χαμηλού σωματικού βάρους (<57 kg) σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους στην ομάδα ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης και των θρομβολυτικών κατά την συγχορήγηση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτός από τις αντιπηκτικές δράσεις της νατριούχου ενοξαπαρίνης, δεν υπήρχαν ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών με την υποδορίως χορηγούμενη δόση των 15 mg/ kg/ημέρα στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους και με την υποδορίως και ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση των 10 mg/kg/ημέρα στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων σε αρουραίους και πιθήκους.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν έχει επιδειξει μεταλλαξιογόνο δράση με βάση *in vitro* δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων της δοκιμασίας κατά Ames και της δοκιμής μορφοποίησης μεταμόρφωσης σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού και, επίσης, δεν έχει επιδειξει κλαστογονική δράση με βάση *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και την *in vivo* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε μυελό των οστών σε αρουραίους.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε κυοφορούντες αρουραίους και κονίλους σε υποδόριες δόσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης έως και 30 mg/kg/ημέρα δεν επέδειξαν καμία ένδειξη τερατογόνου δράσης ή εμβρυοτοξικότητας. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε υποδόριες δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Υποδόρια ένεση

Να μην αναμειγνύεται με άλλα προϊόντα.

Ενδοφλέβια (bolus) ένεση (μόνο για την ένδειξη του οξέος STEMI):

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2.

6.3 Διάρκεια ζωής

Προγεμισμένες σύριγγες

2 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

CLEXANE 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL και CLEXANE 15.000 IU (150 mg)/1 mL:

Ενέσιμο διάλυμα σε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (χλωροβουτύλιο και βρωμοβουτύλιο) και βελόνα (με αυτόματο σύστημα ασφαλείας ERIS™ ή PREVENTIS™ ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας).

Διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 προγεμισμένων συριγγών και σε πολλαπλές συσκευασίες των 3 x 10 προγεμισμένων συριγγών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη σύριγγα που διατίθεται είναι έτοιμη για άμεση χρήση. Για τον τρόπο χορήγησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα.

Οι προγεμισμένες σύριγγες παρέχονται με ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας. Οι οδηγίες χρήσης βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης

Κάθε σύριγγα προορίζεται μόνο για μια χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα - Αθήνα
Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CLEXANE 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL: 59658/12-11-2003

CLEXANE 15.000 IU (150 mg)/1 mL : 59659/12-11-2003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12-11-2003

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08-02-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Υγείας: <http://www.eof.gr>

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- CLEXANE 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες
- CLEXANE 15.000 IU (150 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

12.000 IU (120 mg) /0,8 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστικότητας 12.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 120 mg) σε 0,8 mL ύδωρ για ενέσιμα.

15.000 IU (150 mg) /1 mL

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστικότητας 15.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 150 mg) σε 1,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι μία βιολογική ουσία η οποία λαμβάνεται από τον αλκαλικό αποπολυμερισμό του βενζυλεστερά της ηπαρίνης που προέρχεται από χοίρειο εντερικό βλεννογόνο.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα, τιμή pH 5,5-7,5

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CLEXANE ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους που υποβάλλονται σε ορθοπεδική ή γενική χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης για καρκίνο.
- Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο (όπως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, σοβαρές λοιμώξεις ή ρευματοπάθειες) και μειωμένη κινητικότητα που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής.
- Αντιμετώπιση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), με εξαίρεση την PE για την αντιμετώπιση της οποίας πιθανώς να απαιτείται θρομβολυτική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.
- Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο:
 - Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI), σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ από του στόματος.
 - Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πρέπει να αντιμετωπιστούν συντηρητικά ή με επακόλουθη Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε μετρίου ή υψηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς

Ο ατομικός κίνδυνος των ασθενών για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση επικυρωμένου μοντέλου διαστρωμάτωσης του κινδύνου.

- Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 2.000 IU (20 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια (SC) ένεση. Η προεγχειρητική έναρξη (2 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση) νατριούχου ενοξαπαρίνης στη δόση των 2.000 IU (20 mg) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής στις χειρουργικές επεμβάσεις μετρίου κινδύνου.
Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία ελάχιστη περίοδο 7-10 ημερών ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ., κινητικότητα). Η προφύλαξη θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής δεν εμφανίζει πλέον σημαντικά μειωμένη κινητικότητα.
- Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση, με χορήγηση της δόσης έναρξης της θεραπείας, κατά προτίμηση 12 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν η προεγχειρητική προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να ξεκινήσει νωρίτερα από τις 12 ώρες (π.χ., ασθενείς υψηλού κινδύνου που πρόκειται να υποβληθούν σε αναβληθείσα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση), η τελευταία ένεση πρέπει να χορηγείται το αργότερο 12 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση ενώ η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά 12 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση.
 - ο Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση συνιστάται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη διάρκειας έως 5 εβδομάδων.
 - ο Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας ή πυέλου για καρκίνο συνιστάται παράταση της θρομβοπροφύλαξης για διάστημα έως 4 εβδομάδες.

Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση.

Η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγείται για τουλάχιστον 6 έως 14 ημέρες, ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ. κινητικότητα). Το όφελος για θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης των 14 ημερών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE)

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγείται υποδορίως είτε ως μία φορά την ημέρα ένεση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) είτε ως δις ημερησίως ενέσεις των 100 IU/kg (1 mg/kg).

Το σχήμα πρέπει να επιλέγεται από τον ιατρό με βάση την ατομική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής και αιμορραγίας. Το άπαξ ημερησίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) πρέπει να χρησιμοποιείται σε μη επιπλεγμένους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής της VTE. Το δις ημερησίως χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα των 100 IU/kg (1 mg/kg) πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλους τους λοιπούς ασθενείς, όπως στους ασθενείς με παχυσαρκία, συμπτωματική πνευμονική εμβολή (PE), καρκίνο, υποτροπιάζουσα VTE ή εγγύς (λαγόνια φλέβα) θρόμβωση.

Η αγωγή με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνταγογραφείται για μία μέση περίοδο διάρκειας 10 ημερών. Η από του στόματος χορηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει κατά περίπτωση (βλ. «Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών» στο τέλος της παραγράφου 4.2).

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 IU/kg (1 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης.

Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 50 IU/kg (0,5 mg/kg) για διπλή αγγειακή πρόσβαση ή στα 75 IU/kg (0,75 mg/kg) για μονή αγγειακή πρόσβαση.

Κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος της διύλισης στην αρχή της συνεδρίας. Η δράση αυτής της δόσης είναι συνήθως επαρκής για μία συνεδρία διάρκειας 4 ωρών, ωστόσο, εάν σχηματιστούν δακτύλιοι ινώδους, π.χ., κατά μια συνεδρία μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας από το κανονικό, μπορεί να χορηγηθεί περαιτέρω δόση 50 IU έως 100 IU/kg (0,5 έως 1 mg/kg).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που χρησιμοποιούν νατριούχο ενοξαπαρίνη για προφύλαξη ή θεραπεία καθώς και κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοδιύλισης.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) και θεραπεία του οξέος STEMI

- Για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 2 ημέρες και να συνεχίζεται έως την κλινική σταθεροποίηση. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι 2 έως 8 ημέρες.
Η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος συνιστάται για όλους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις σε αρχική από του στόματος δόση φόρτισης των 150–300 mg (σε ασθενείς που δεν έχουν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και δόση συντήρησης των 75–325 mg/ημέρα σε μακροχρόνια βάση ανεξαρτήτως της στρατηγικής της θεραπείας.
- Για τη θεραπεία του οξέος STEMI, η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια (IV) ένεση bolus 3.000 IU (30 mg) και 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδόρια δόση ακολουθούμενη από υποδορίως χορηγούμενη δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες (μέγιστο 10.000 IU (100 mg) για κάθε μία από τις πρώτες δύο υποδόριες δόσεις). Θα πρέπει να συγχρηγείται κατάλληλη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, όπως από του στόματος χορηγούμενο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (75 mg έως 325 mg μία φορά την ημέρα), εκτός εάν αντενδείκνυται. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 8 ημέρες ή έως την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, οποιοδήποτε συμβεί πρώτο. Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ένα θρομβολυτικό παράγοντα (ειδικό ή μη ειδικό για ινώδες), η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται μεταξύ 15 λεπτών πριν και 30 λεπτών μετά την έναρξη της ινωδολυτικής θεραπείας.
 - Για τη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, βλ. παράγραφο «Ηλικιωμένοι».
 - Για ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI), εάν η χορήγηση της τελευταίας δόσης της υποδόριας νατριούχου ενοξαπαρίνης πραγματοποιήθηκε λιγότερο από 8 ώρες από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής, δεν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης. Εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής, θα πρέπει να χορηγείται bolus ενδοφλέβια δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Για όλες τις ενδείξεις εκτός από το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), δεν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός εάν υφίσταται νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρακάτω «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4).

Για τη θεραπεία του οξέος STEMI σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αρχική ενδοφλέβια (IV) δόση bolus. Η χορήγηση της δόσης πρέπει να αρχίζει με 75 IU/kg (0,75 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες (μέγιστο 7.500 IU (75 mg) για κάθε μια από τις πρώτες δύο υποδόριες (SC) δόσεις μόνο, ακολουθούμενη από 75 IU/kg (0,75 mg/kg) υποδορίως για τις υπόλοιπες δόσεις). Για τη δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παρακάτω «νεφρική δυσλειτουργία» και παράγραφο 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2) και απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης.

Πίνακας δοσολογίας για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min):

Ενδειξη	Δοσολογικό σχήμα
Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο	2.000 IU (20 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE)	100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως μία φορά την ημέρα
Θεραπεία του οξέος STEMI (ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών)	1 x 3.000 IU (30 mg) ενδοφλεβίως bolus συν 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως και εν συνεχεία 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως κάθε 24 ώρες
Θεραπεία του οξέος STEMI (ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών)	Χωρίς αρχική ενδοφλέβια bolus 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους ενδοφλεβίως και εν συνεχεία 100 IU/kg (1 mg/kg) σωματικού βάρους υποδορίως κάθε 24 ώρες

Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δοσολογίας δεν ισχύουν για την ένδειξη της αιμοδιύλισης.

- Μέτρια και ήπια νεφρική δυσλειτουργία

Παρόλο που δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση.

Τρόπος χορήγησης

Το CLEXANE δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Για την προφύλαξη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χορηγείται μέσω υποδόριας (SC) ένεσης.

- Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.
- Για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής του κυκλώματος της αιμοδιύλισης.

Η προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης είναι έτοιμη προς άμεση χρήση.

- Τεχνική υποδόριας ένεσης:

Κατά προτίμηση, η ένεση θα πρέπει να χορηγείται όταν ο ασθενής βρίσκεται στην ύπτια θέση. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται με βαθιά υποδόρια ένεση.

Για την αποφυγή απώλειας φαρμάκου όταν χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες σύριγγες μην απομακρύνετε τη φυσαλίδα αέρα από τη σύριγγα πριν την ένεση. Όταν για την ποσότητα του φαρμάκου που πρόκειται να ενεθεί απαιτείται προσαρμογή με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή, χρησιμοποιείτε τις διαβαθμισμένες προγεμισμένες σύριγγες για την επίτευξη του απαιτούμενου όγκου απορρίπτοντας την περιττή ποσότητα πριν από την ένεση. Πρέπει να γνωρίζετε ότι σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί η ακριβής δόση λόγω των διαβαθμίσεων στη σύριγγα. Σε αυτήν την περίπτωση ο όγκος θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη διαβάθμιση.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται εναλλάξ μεταξύ του αριστερού και δεξιού προσθιοπλάγιου ή οπισθοπλάγιου κοιλιακού τοιχώματος.

Ολόκληρο το μήκος της βελόνας θα πρέπει να εισάγεται κάθετα σε μια πτυχή δέρματος που συγκρατείται απαλά μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη. Η πτυχή του δέρματος δεν πρέπει να αφήνεται έως την ολοκλήρωση της ένεσης. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης μετά τη χορήγηση.

Σημείωση για τις προγεμισμένες σύριγγες που διαθέτουν αυτόματο σύστημα ασφαλείας: Το σύστημα ασφαλείας ενεργοποιείται στο τέλος της ένεσης.

Σε περίπτωση αυτοχορήγησης, θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να ακολουθεί τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που περιλαμβάνεται στη συσκευασία αυτού του φαρμάκου.

- Ενδοφλέβια (bolus) ένεση (μόνο για την ένδειξη του οξέος STEMI):

Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.

Για την ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων είτε προγεμισμένη σύριγγα.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας γραμμής. Δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα. Για την αποφυγή πιθανής ανάμειξης της νατριούχου ενοξαπαρίνης με άλλα φάρμακα, θα πρέπει να γίνει έκπλυση της ενδοφλέβιας πρόσβασης που έχει επιλεγεί με επαρκή ποσότητα φυσιολογικού ορού ή διαλύματος δεξτρόζης πριν και μετά από την ενδοφλέβια bolus χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης προκειμένου να καθαριστεί το στόμιο έγχυσης του φαρμάκου. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ

- Αρχική 3.000 IU (30 mg) bolus

Για την αρχική δόση των 3.000 IU (30 mg) bolus, χρησιμοποιώντας μια διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα νατριούχου ενοξαπαρίνης, απομακρύνετε την περίσσεια όγκου για να παραμείνουν μόνο 3.000 IU (30 mg) στη σύριγγα. Στη συνέχεια η δόση των 3.000 IU (30 mg) μπορεί να ενεθεί απευθείας στην ενδοφλέβια γραμμή.

- Πρόσθετη χορήγηση bolus για Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) όταν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής.

Για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με PCI, πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον ενδοφλέβια bolus δόση των 30 IU/kg (0,3 mg/kg) εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού της αγγειοπλαστικής.

Για να διασφαλιστεί η ακρίβεια του μικρού όγκου που θα ενεθεί, συνιστάται η αραίωση του φαρμάκου στα 300 IU/mL (3 mg/mL).

Για τη λήψη διαλύματος 300 IU/mL (3 mg/mL), συνιστάται η χρήση προγεμισμένης σύριγγας νατριούχου ενοξαπαρίνης 6.000 IU (60 mg), και ασκού έγχυσης 50 mL (δηλ., χρησιμοποιώντας διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ) ως εξής:

Με μία σύριγγα αφαιρέστε 30 mL από τον ασκό έγχυσης και απορρίψτε το υγρό. Ενέστε το πλήρες περιεχόμενο των 6.000 IU (60 mg) της προγεμισμένης σύριγγας νατριούχου ενοξαπαρίνης στα υπόλοιπα 20 mL στον ασκό. Αναμείξτε απαλά τα περιεχόμενα του ασκού.

Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο αραιωμένου διαλύματος με μία σύριγγα για χορήγηση στην ενδοφλέβια γραμμή.

Μετά την ολοκλήρωση της αραίωσης, μπορεί να υπολογιστεί ο όγκος που πρέπει να ενεθεί, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο [Όγκος αραιωμένου διαλύματος (mL) = Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) x 0,1] ή χρησιμοποιώντας τον παρακάτω πίνακα. Η παρασκευή του διαλύματος συνιστάται να πραγματοποιείται αμέσως πριν από τη χρήση.

Όγκος που πρέπει να ενεθεί μέσω ενδοφλέβιας γραμμής μετά την ολοκλήρωση της αραίωσης σε συγκέντρωση των 300 IU (3 mg)/ml

Σωματικό βάρος	Απαιτούμενη δόση 30 IU/kg (0,3 mg/kg)	Όγκος προς έγχυση μετά από αραίωση στην τελική συγκέντρωση των 3 mg/mL	
[kg]	IU	[mg]	[mL]
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

- Ένεση σε αρτηριακή γραμμή:

Χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής του κυκλώματος της αιμοδιύλισης για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.

Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών

- *Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (VKA)*

Για την παρακολούθηση της δράσης των VKA πρέπει να εντατικοποιηθεί η κλινική παρακολούθηση και η διενέργεια εργαστηριακών ελέγχων [χρόνος προθρομβίνης που εκφράζεται ως Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR)].

Καθώς μεσολαβεί κάποιο χρονικό διάστημα πριν από την επίτευξη της μέγιστης δράσης του VKA, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να συνεχίζεται σε σταθερή δόση για όσο διάστημα είναι απαραίτητο, προκειμένου να διατηρηθεί το INR εντός του επιθυμητού θεραπευτικού εύρους για την ένδειξη σε δύο διαδοχικούς ελέγχους.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν VKA, ο VKA θα πρέπει να διακόπτεται και η πρώτη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης θα πρέπει να χορηγείται όταν το INR μειωθεί κάτω από το θεραπευτικό εύρος.

- *Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και άμεσων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών (DOAC)*

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν νατριούχο ενοξαπαρίνη, θα πρέπει να γίνεται διακοπή της νατριούχου ενοξαπαρίνης και έναρξη του DOAC 0 έως 2 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης σύμφωνα με την επισήμανση του DOAC.

Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν DOAC, η πρώτη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης πρέπει να χορηγηθεί τη χρονική στιγμή που πρέπει να ληφθεί η επόμενη δόση DOAC.

Χορήγηση σε ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση

Στην περίπτωση που ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στο πλαίσιο επισκληριδίου ή ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης, συνιστάται προσεκτική νευρολογική παρακολούθηση λόγω του κινδύνου εμφάνισης νευραξονικών αιματωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε προφυλακτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα.

Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min, εξετάστε το ενδεχόμενο διπλασιασμού του χρόνου παρακέντησης/τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα σε διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών.

Η έναρξη νατριούχου ενοξαπαρίνης των 2.000 IU (20 mg) 2 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση δεν είναι συμβατή με την νευραξονική αναισθησία.

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για θεραπεία*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας 24 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης [15-30] mL/min, εξετάστε το ενδεχόμενο διπλασιασμού του χρόνου παρακέντησης/τοποθέτησης ή αφαίρεσης του καθετήρα σε διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τις δις ημερησίως χορηγούμενες δόσεις (δηλ., 75 IU/kg (0,75 mg/kg) δις ημερησίως ή 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως) θα πρέπει να παραλείψουν

τη δεύτερη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης προκειμένου να επιτραπεί επαρκής καθυστέρηση πριν από την τοποθέτηση ή την αφαίρεση του καθετήρα.

Τα επίπεδα αντι-Χα εξακολουθούν να είναι ανιχνεύσιμα σε αυτά τα χρονικά σημεία, και αυτές οι καθυστερήσεις δεν διασφαλίζουν την αποφυγή νευραξονικού αιματώματος.

Ομοίως, εξετάστε το ενδεχόμενο μη χρήσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη ραχιαία/επισκληρίδιο παρακέντηση ή μετά την αφαίρεση του καθετήρα. Η καθυστέρηση θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου εξετάζοντας τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης και αιμορραγίας στο πλαίσιο της διαδικασίας όσο και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαίσθησία στη νατριούχο ενοξαπαρίνη, στην ηπαρίνη ή στα παράγωγά της, περιλαμβανομένων άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας (HIT) μέσω ανοσολογικού μηχανισμού εντός των τελευταίων 100 ημερών ή παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία και παθήσεις με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των: πρόσφατο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοήθους νεοπλασματος με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, στη σπονδυλική στήλη ή οφθαλμολογική επέμβαση, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι κίρσοι οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες
- Ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή τοποπεριοχική αναισθησία όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται για θεραπεία τις προηγούμενες 24 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- *Γενικές πληροφορίες*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιείται εκ περιτροπής (μονάδα προς μονάδα) με άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα διαφέρουν ως προς τη διαδικασία παρασκευής τους, το μοριακό τους βάρος, τις ειδικές-Χα και αντι-Πα δραστηριότητες, τις μονάδες, τη δοσολογία και την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να έχουν διαφορές ως προς τη φαρμακοκινητική και τις σχετιζόμενες βιολογικές δράσεις (π.χ., δράση κατά της θρομβίνης και αλληλεπιδράσεις με τα αιμοπετάλια). Ως εκ τούτου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συμμόρφωση με τις ειδικές οδηγίες χρήσης για κάθε φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα.

- *Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας -HIT (>100 ημέρες)*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με ιστορικό ανοσολογικά επαγόμενης HIT εντός των τελευταίων 100 ημερών ή με παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Τα κυκλοφορούντα αντισώματα ενδέχεται να παραμείνουν για αρκετά χρόνια. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με πολύ μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό (>100 ημέρες) επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας χωρίς κυκλοφορούντα αντισώματα. Η απόφαση για τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης σε μία τέτοια περίπτωση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης του οφέλους-κινδύνου και αφότου εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών θεραπειών που δεν περιέχουν ηπαρίνη (π.χ., δαναπαροϊδικό νάτριο ή λεπιρουδίνη).

- *Παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων*

Ο κίνδυνος εμφάνισης επαγόμενης από αντισώματα HIT υφίσταται και με τις LMWH. Η θρομβοπενία συνήθως εμφανίζεται μεταξύ της 5^{ης} και της 21^{ης} ημέρας μετά την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Ο κίνδυνος εμφάνισης HIT είναι μεγαλύτερος σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, κυρίως μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο.

Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη και κατόπιν σε τακτικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν HIT (οποιοδήποτε νέο επεισόδιο αρτηριακής και/ή φλεβικής θρομβοεμβολής, οποιαδήποτε επώδυνη δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τυχόν αλλεργική ή αναφυλακτοειδής αντίδραση στη θεραπεία), θα πρέπει να μετράται ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων, καθώς και ότι αν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας.

Στην πράξη, εάν παρατηρηθεί επιβεβαιωμένη σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30 έως 50 % της αρχικής τιμής), η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να μεταβεί σε άλλη εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία που δεν περιέχει ηπαρίνη.

- *Αιμορραγία*

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία σε οποιοδήποτε σημείο. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, θα πρέπει να ερευνάζεται η προέλευση της αιμορραγίας και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη, όπως και κάθε άλλη αντιπηκτική θεραπεία, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας, όπως:

- διαταραχή της αιμόστασης,
- ιστορικό πεπτικού έλκους,
- πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- σοβαρή αρτηριακή υπέρταση,
- πρόσφατη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια,
- νευρολογική ή οφθαλμολογική χειρουργική επέμβαση,
- ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.5).

- *Εργαστηριακές εξετάσεις*

Στις δόσεις που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή, η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν επηρεάζει σημαντικά το χρόνο αιμορραγίας και τους γενικούς ελέγχους της πήκτικότητας του αίματος, ούτε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή τη δέσμευση του ινωδογόνου στα αιμοπετάλια.

Σε υψηλότερες δόσεις, ενδέχεται να εμφανιστεί αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), και του ενεργοποιημένου χρόνου πήξεως (ACT). Οι αυξήσεις των aPTT και ACT δεν έχουν γραμμική συσχέτιση με την αύξηση της αντιθρομβωτικής δράσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης και, ως εκ τούτου, είναι ακατάλληλες και μη αξιόπιστες για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης.

- *Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση*

Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν πρέπει να πραγματοποιείται εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευραξονικών αιματωμάτων κατά την ταυτόχρονη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης με ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση που οδήγησαν σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Τα συμβατάματα αυτά είναι σπάνια με δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης σε δόσεις των 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα ή χαμηλότερες. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται μετεγχειρητικοί μόνιμοι επισκληρίδιοι καθετήρες, με την ταυτόχρονη χρήση επιπρόσθετων φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), κατά

την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση ή σε ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης.

Προκειμένου να μειωθεί ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης ταυτόχρονα με επισκληρίδια ή ραχιαία αναισθησίας/αναλγησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση πραγματοποιείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη μιας αρκετά χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός. Για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη [15 30 mL/λεπτό], απαιτείται να λαμβάνονται υπόψη συμπληρωματικές παράμετροι γιατί η αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι πιο παρατεταμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην περίπτωση που ο ιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια επισκληρίδιας ή ραχιαίας αναισθησίας/αναλγησίας ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης, απαιτείται τακτική παρακολούθηση για την ανίχνευση τυχόν σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικής βλάβης, όπως οσφυαλγία μέσης γραμμής, αισθητικά και κινητικά ελλείμματα (αιμωδία ή αδυναμία των κάτω άκρων), δυσλειτουργία του εντέρου και/ή της ουροδόχου κύστης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται οδηγία να αναφέρουν αμέσως την τυχόν εμφάνιση οποιουδήποτε από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα. Εάν πιθανολογούνται σημεία ή συμπτώματα νωτιαίου αιματώματος, θα πρέπει να ξεκινάει επείγουσα διάγνωση και θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του ενδεχομένου διενέργειας αποσυμπίεσης νωτιαίου μυελού ακόμη και αν μια τέτοια θεραπεία μπορεί να μην αποτρέψει ή να αντιστρέψει τα νευρολογικά επακόλουθα.

- *Δερματική νέκρωση / δερματική αγγειίτιδα*

Δερματική νέκρωση και δερματική αγγειίτιδα έχουν αναφερθεί με LMWH και η εμφάνισή τους θα πρέπει να οδηγεί σε άμεση διακοπή της θεραπείας.

- *Διαδικασίες Διαδερμικής Στεφανιαίας Επαναγγείωσης*

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μετά από αγγειακή παρέμβαση κατά τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης, του NSTEMI και του οξέος STEMI, πρέπει να τηρούνται ακριβώς τα συνιστώμενα χρονικά διαστήματα μεταξύ των ενέσιμων δόσεων νατριούχου ενοξαπαρίνης. Είναι σημαντικό να επιτυγχάνεται αιμόσταση στη θέση της παρακέντησης μετά από PCI. Εάν χρησιμοποιείται συσκευή σύγκλισης το θηκάρι μπορεί να αφαιρεθεί αμέσως. Εάν χρησιμοποιείται χειρονακτική μέθοδος πίεσης, το θηκάρι μπορεί να αφαιρεθεί 6 ώρες μετά την τελευταία ενδοφλέβια/υποδόρια ένεση νατριούχου ενοξαπαρίνης. Εάν η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρόκειται να συνεχιστεί, η επόμενη προγραμματισμένη δόση δεν πρέπει να χορηγηθεί νωρίτερα από 6 έως 8 ώρες μετά την αφαίρεση του θηκαριού. Η θέση της επέμβασης θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία αιμορραγίας ή σχηματισμού αιματώματος.

- *Οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα*

Η χρήση ηπαρίνης συνήθως δεν συνιστάται σε ασθενείς με οξεία λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα λόγω του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Αν η χρήση ηπαρίνης θεωρείται απολύτως απαραίτητη, η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής εξατομικευμένης αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

- *Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις θρόμβωσης προσθετικής καρδιακής βαλβίδας σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη. Παράγοντες σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένων της υποκείμενης νόσου και των μη επαρκών κλινικών δεδομένων, περιορίζουν την αξιολόγηση αυτών των περιπτώσεων. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν έγκυες γυναίκες στις οποίες η θρόμβωση οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο.

- *Έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη σε έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε μία κλινική μελέτη σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα στις οποίες χορηγήθηκε νατριούχος ενοξαπαρίνη (100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα) για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής, 2 στις 8 γυναίκες ανέπτυξαν θρόμβους με αποτέλεσμα την απόφραξη της βαλβίδας. Το σύμβαμα αυτό οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές θρόμβωσης της βαλβίδας σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα κατά τη διάρκεια λήψης νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής.

- *Ηλικιωμένοι*

Στους ηλικιωμένους δεν παρατηρείται αυξημένη τάση για αιμορραγία εντός του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για προφύλαξη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ιδιαίτερα οι ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω) μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών με το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που αντιμετωπίζονται για STEMI συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

- *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η αυξημένη έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση, ενώ μπορεί να εξετάζεται και το ενδεχόμενο βιολογικής παρακολούθησης μέσω μέτρησης της αντι-Χα δραστηριότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης. Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min) η έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη είναι σημαντικά αυξημένη, συνιστάται προσαρμογή της δόσης του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς και σκοπούς προφύλαξης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καμία προσαρμογή της δόσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία.

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία λόγω αυξημένης πιθανότητας αιμορραγίας. Προσαρμογή της δοσολογίας βασισμένη στον έλεγχο των επιπέδων αντι-Χα δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και δεν συστήνεται. (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Χαμηλό σωματικό βάρος*

Σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και άνδρες χαμηλού σωματικού βάρους (<57 kg), έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στη νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγούμενη σε προφυλακτικές δόσεις (χωρίς προσαρμογή σύμφωνα με το σωματικό βάρος), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Παχύσαρκοι ασθενείς*

Οι παχύσαρκοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προφυλακτικών δόσεων σε παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{M}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$) δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως και δεν υπάρχει συναίνεση ως προς την προσαρμογή της δόσης. Οι

ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα θρομβοεμβολής.

- *Υπερκαλιαιμία*

Οι ηπαρίνες μπορούν να καταστείλουν την επινεφριδιακή έκκριση αλδοστερόνης οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα μεταβολική οξέωση ή στους ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ιδιαίτερα στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

- *Παρακολούθηση*

Οι LMWH είναι βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Προκειμένου να βελτιωθεί η παρακολούθηση των LMWH, συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καταγράφουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στο αρχείο του ασθενούς.

- *Νάτριο*

Για τους ασθενείς που λαβάνουν μεγαλύτερη δοσολογία από 210 mg/ημέρα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 24 mg νατρίου ανά μονάδα δόσης. Αυτό ισοδυναμεί με 1.2% της συνιστώμενης από τον Π.Ο.Υ. μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4)*

Πριν από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνιστάται η διακοπή ορισμένων παραγόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση, εκτός και εάν η χρήση τους ενδείκνυται αυστηρά. Εάν η χρήση του συνδυασμού ενδείκνυται, η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση, κατά περίπτωση. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται φαρμακευτικά προϊόντα, όπως:

- Συστηματικά σαλικυλικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις και ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της κετορολάκης,
- Λοιπά θρομβολυτικά (π.χ., αλτεπλάση, ρετεπλάση, στρεπτοκινάση, τενεκτεπλάση, ουροκινάση) και αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση για την οποία απαιτείται προσοχή:

Τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να συγχορηγηθούν με προσοχή με νατριούχο ενοξαπαρίνη:

- *Λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως:*

- Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, περιλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που χρησιμοποιείται σε αντι-συσσωρευτικές δόσεις (καρδιοπροστασία), κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη και ανταγωνιστές της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa που ενδείκνυται στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας,
- Δεξτράνη 40,
- Συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου:*

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό μπορούν να συγχορηγηθούν με νατριούχο ενοξαπαρίνη υπό προσεκτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Στον άνθρωπο δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενοξαπαρίνη διαπερνά το φραγμό του πλακούντα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το πρώτο τρίμηνο.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένα σε ζώα έδειξαν ότι η διέλευση της ενοξαπαρίνης μέσω του πλακούντα είναι ελάχιστη. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν ο ιατρός έχει τεκμηριώσει ότι είναι σαφώς αναγκαία.

Οι έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδείξεις αιμορραγίας ή υπερβολικής αντιπηκτικής δράσης και θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο αιμορραγίας. Συνολικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, θρομβοπενίας ή οστεοπόρωσης σε σχέση με τον κίνδυνο που παρατηρείται σε μη έγκυες γυναίκες, με εξαίρεση τις έγκυες γυναίκες με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην περίπτωση που έχει προγραμματιστεί διενέργεια επισκληριδίου αναισθησίας, συνιστάται πρώτα η απόσυρση της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμετάβλητη ενοξαπαρίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους, η απέκκριση της ενοξαπαρίνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα είναι πολύ χαμηλή.

Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή. Το CLEXANE μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σχετικά με τη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 15.000 ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη σε κλινικές μελέτες. Αυτές περιελάμβαναν 1.776 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση ή χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, 1.169 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, 559 για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), 1.578 για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q και 10.176 για τη θεραπεία του οξέος STEMI.

Το δοσολογικό σχήμα της νατριούχου ενοξαπαρίνης που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια αυτών των κλινικών μελετών διαφέρει ανάλογα με τις ενδείξεις. Για την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, η δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν 4.000 IU (40 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), οι ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη αντιμετωπίστηκαν με τη

δόση των 100 IU/kg (1 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως κάθε 12 ώρες ή με τη δόση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, οι δόσεις ήταν 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες, και στην κλινική μελέτη για τη θεραπεία του οξέος STEMI το δοσολογικό σχήμα νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν ενδοφλέβια bolus δόση των 3.000 IU (30 mg) ακολουθούμενη από 100 IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως κάθε 12 ώρες.

Στις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμορραγίες, θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Συνοπτικός κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία (*υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία) αναφέρονται παρακάτω.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

- Συχνές: Αιμορραγία, αιμορραγική αναιμία*, θρομβοπενία, θρομβοκυττάρωση.
- Σπάνιες: Ηωσινοφιλία*, περιπτώσεις ανοσοαλλεργικής θρομβοπενίας με θρόμβωση, σε μερικές από τις οποίες η θρόμβωση ήταν επιπλεγμένη από έμφρακτο οργάνου ή ισχαιμία των άκρων (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

- Συχνές: Αλλεργική αντίδραση
- Σπάνιες: Αναφυλακτικές/Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

- Συχνές: Κεφαλαλγία*

Αγγειακές διαταραχές

- Σπάνιες: Αιμάτωμα νωτιαίου μυελού* (η νευραξονικό αιμάτωμα). Αυτές οι αντιδράσεις οδήγησαν σε διάφορων βαθμών νευρολογικές βλάβες, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή μόνιμης παράλυσης (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

- Πολύ συχνές: Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (κυρίως των τρανσαμινασών > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο)
- Όχι συχνές: Ηπατοκυτταρική ηπατική βλάβη*,
- Σπάνιες: Χολοστατική ηπατική βλάβη*,

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

- Συχνές: Κνίδωση, κνησμός, ερύθημα
- Όχι συχνές: Πομφολυγώδης δερματίτιδα, αλωπεκία*
- Σπάνιες: Δερματική αγγειίτιδα*, δερματική νέκρωση* συνήθως εμφανιζόμενη στη θέση της ένεσης (αυτά τα φαινόμενα συνήθως προηγούνται της πορφύρας ή των ερυθριματώδων πλακών, διηθημένων και επώδυνων).

Οξίδια στη θέση ένεσης* (φλεγμονώδη οξίδια, τα οποία δεν αποτελούν κυστικά έγκλειστα ενοξαπαρίνης). Αυτά υποχωρούν μετά από μερικές ημέρες και δεν θα πρέπει να αποτελέσουν λόγο διακοπής της θεραπείας.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

- Σπάνιες: Οστεοπόρωση * μετά από μακροχρόνια θεραπεία (διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

- Συχνές: Αιμάτωμα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, λοιπές αντιδράσεις της θέσης ένεσης (όπως οίδημα, αιμορραγία, υπερευαισθησία, φλεγμονή, μάζα, άλγος ή αντίδραση)
- Όχι συχνές: Τοπικός ερεθισμός, δερματική νέκρωση στη θέση της ένεσης.

Παρακλινικές εξετάσεις

- Σπάνιες: Υπερκαλιαιμία* (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγίες

Αυτές περιλαμβάνουν μείζονες αιμορραγίες που αναφέρθηκαν το πολύ στο 4,2 % των ασθενών (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση). Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Σε χειρουργικούς ασθενείς, οι αιμορραγικές επιπλοκές θεωρήθηκαν σημαντικές: (1) αν η αιμορραγία προκάλεσε σημαντικό κλινικό σύμβαμα ή (2) εάν συνοδευόταν από μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης ≥ 2 g/dL ή από μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων προϊόντων αίματος. Σε κάθε περίπτωση οι οπισθοπεριτοναϊκές και ενδοκρανιακές αιμορραγίες θεωρήθηκαν ως μείζονες.

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί επί παρουσίας σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνων, όπως: οργανικές βλάβες που ενδέχεται να αιμορραγήσουν, επεμβατικές διαδικασίες ή ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς	Προφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς	Θεραπεία σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	Θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q	Θεραπεία σε ασθενείς με οξύ STEMI
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	<i>Πολύ συχνές:</i> Αιμορραγία^a <i>Σπάνιες:</i> Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	<i>Συχνές:</i> Αιμορραγία^a	<i>Πολύ συχνές:</i> Αιμορραγία^a <i>Όχι συχνές:</i> Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	<i>Συχνές:</i> Αιμορραγία^a <i>Σπάνιες:</i> Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	<i>Συχνές:</i> Αιμορραγία^a <i>Όχι συχνές:</i> Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία

^a όπως αιμάτωμα, εκχύμωση σε σημείο εκτός της θέσης της ένεσης, αιμάτωμα τραύματος, αιματουρία, επίσταξη και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προφύλαξη σε χειρουργικούς ασθενείς	Προφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς	Θεραπεία σε ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE)	Θεραπεία σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q	Θεραπεία σε ασθενείς με οξύ STEMI
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Συχνές: Θρομβοπενία	Όχι συχνές: Θρομβοπενία	Πολύ συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Συχνές: Θρομβοπενία	Όχι συχνές: Θρομβοπενία	Συχνές: Θρομβοκυττάρωση^β Θρομβοπενία Πολύ σπάνιες: Ανοσοαλλεργική θρομβοπενία

^β: Αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων >400 G/L

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε παιδιά δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα

Η ακούσια υπερδοσολογία με νατριούχο ενοξαπαρίνη μετά από ενδοφλέβια, εξωσωματική ή υποδόρια χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές. Η απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από την από του στόματος χρήση δεν είναι πιθανή, ακόμη και όταν αυτή χορηγείται σε μεγάλες δόσεις.

Αντιμετώπιση

Οι αντιπηκτικές δράσεις μπορούν να εξουδετερωθούν σε μεγάλο βαθμό μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης πρωταμίνης. Η δόση της πρωταμίνης εξαρτάται από τη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης που ενέθηκε. 1 mg πρωταμίνης εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης, αν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε εντός των προηγούμενων 8 ωρών. Μπορεί να χορηγηθεί έγχυση 0,5 mg πρωταμίνης ανά 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης εάν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε περισσότερες από 8 ώρες πριν τη χορήγηση της πρωταμίνης ή εάν διαπιστώνεται ανάγκη για δεύτερη δόση πρωταμίνης. Δώδεκα (12) ώρες μετά την ένεση της νατριούχου ενοξαπαρίνης, η χορήγηση πρωταμίνης ενδέχεται να μην είναι αναγκαία. Ωστόσο, ακόμα

και με υψηλές δόσεις πρωταμίνης, η αντι-Χα δραστικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (το μέγιστο 60%). (Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για άλατα πρωταμίνης).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικός παράγοντας, ομάδα ηπαρίνης, Κωδικός ATC: B01A B05

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ενοξαπαρίνη είναι μια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) με μέσο μοριακό βάρος περίπου 4.500 dalton, στην οποία έχουν διαχωριστεί οι αντιθρομβωτικές και οι αντιπηκτικές δράσεις των τυπικών ηπαρινών. Η φαρμακευτική ουσία είναι το άλας του νατρίου.

Σε *in vitro* κεκαθαρισμένο σύστημα η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει υψηλή αντι-Χα δραστικότητα (περίπου 100 IU/mg) και χαμηλή αντι-IIa ή αντιθρομβινική δραστικότητα (περίπου 28 IU/mg), με αναλογία της τάξεως του 3,6. Αυτές οι αντιπηκτικές δράσεις μεσολαβούνται από την αντιθρομβίνη III (ATIII), με αποτέλεσμα την εκδήλωση αντιθρομβωτικής δράσης στον άνθρωπο.

Εκτός από την αντι-Χα/IIa δραστικότητα, έχουν προσδιοριστεί περαιτέρω αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ενοξαπαρίνης σε υγιή άτομα και ασθενείς καθώς και σε μη κλινικά μοντέλα.

Αυτές περιλαμβάνουν, εξαρτώμενη από την ATIII αναστολή των άλλων παραγόντων πήξης, όπως ο παράγοντας VIIa, επαγωγή της απελευθέρωσης του αναστολέα του ενδογενούς ιστικού παράγοντα (TFPI), καθώς και μειωμένη απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (vWF) από το αγγειακό ενδοθήλιο στην κυκλοφορία του αίματος. Οι παράγοντες αυτοί είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στη συνολική αντιθρομβωτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης.

Όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται ως θεραπεία προφύλαξης, δεν επηρεάζει σημαντικά τον aPTT. Όταν χρησιμοποιείται ως θεραπευτική αγωγή, μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του aPTT κατά 1,5-2,2 φορές το χρόνο ελέγχου κατά τη μέγιστη δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη της σχετιζόμενης με χειρουργική επέμβαση φλεβικής θρομβοεμβολής

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση:

Σε μία διπλά τυφλή μελέτη επέκτασης της προφύλαξης για ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου, 179 ασθενείς χωρίς φλεβική θρομβοεμβολή που κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) υποδορίως, και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σχήμα με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) (n=90) μία φορά την ημέρα υποδορίως είτε με εικονικό φάρμακο (n=89) για 3 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) κατά τη διάρκεια της παράτασης της προφύλαξης ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκε πνευμονική εμβολή. Δεν παρουσιάστηκε μείζων αιμορραγία. Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επέκτασης της προφύλαξης	90 (100)	89 (100)
Συνολικά VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Συνολική DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Εγγύς DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,008		
[#] τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,537		

Σε μία δεύτερη διπλά τυφλή μελέτη, 262 ασθενείς χωρίς VTE που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αντικατάστασης ισχίου οι οποίοι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους αντιμετωπίστηκαν αρχικά με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) υποδορίως, τυχαιοποιήθηκαν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε δοσολογικό σχήμα με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) (n=131) μία φορά την ημέρα υποδορίως ή με εικονικό φάρμακο (n=131) για 3 εβδομάδες. Ομοίως με την πρώτη μελέτη, η επίπτωση της VTE κατά τη διάρκεια της επέκτασης της προφύλαξης ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τα συνολικά περιστατικά VTE (νατριούχος ενοξαπαρίνη 21 [16%] έναντι του εικονικού φαρμάκου 45 [34,4%], p=0,001) και εγγύς DVT (νατριούχος ενοξαπαρίνη 8 [6,1%] έναντι του εικονικού φαρμάκου 28 [21,4%], p<0,001). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας μεταξύ της ομάδας που έλαβε νατριούχο ενοξαπαρίνη και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο
Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης ενός δοσολογικού σχήματος προφύλαξης με νατριούχο ενοξαπαρίνη τεσσάρων εβδομάδων με ενός δοσολογικού σχήματος μιας εβδομάδας, ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε 332 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή ή πυελική χώρα για καρκίνο. Οι ασθενείς έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη (4.000 IU (40 mg) υποδορίως) καθημερινά για 6 έως 10 ημέρες και τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη είτε νατριούχου ενοξαπαρίνης είτε εικονικού φαρμάκου για επιπλέον 21 ημέρες. Αμφοτερόπλευρη φλεβογραφία διενεργήθηκε μεταξύ των ημερών 25 και 31, ή νωρίτερα σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι παρακολουθήθηκαν για τρεις μήνες. Η προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μετά τη χειρουργική επέμβαση για καρκίνο στην κοιλιακή ή την πυελική χώρα μείωσε σημαντικά την επίπτωση της τεκμηριωμένης με φλεβογραφία θρόμβωσης, σε σύγκριση με τη θεραπεία προφύλαξης με νατριούχο ενοξαπαρίνη διάρκειας μίας εβδομάδας. Τα ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης ήταν 12,0 % (n=20) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 4,8% (n=8) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης, p=0,02. Η διαφορά αυτή παρέμεινε στους τρεις μήνες [13,8% έναντι 5,5% (n=23 έναντι 9), p=0,01]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τα ποσοστά αιμορραγίας ή άλλων επιπλοκών κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου ή της περιόδου παρακολούθησης.

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο που αναμένεται να επάγει περιορισμό της κινητικότητας

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) ή 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως και του εικονικού φαρμάκου ως προς την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) σε παθολογικούς ασθενείς με σοβαρά περιορισμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια οξείας νόσου (ορίζεται ως απόσταση βάρδισης <10 μέτρων για ≤3 ημέρες). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III ή IV κατά NYHA), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή επιπλεγμένη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία λοίμωξη ή οξεία ρευματική νόσο, εάν σχετιζόταν με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για VTE (ηλικία ≥75 ετών, καρκίνος, προηγούμενη VTE, παχυσαρκία, κίρσοι, ορμονοθεραπεία και χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια).

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 1.102 ασθενείς και 1.073 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η θεραπεία συνεχίστηκε για 6 έως 14 ημέρες (διάμεση διάρκεια 7 ημέρες). Κατά τη χορήγηση στη δόση των

4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση της VTE σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 2.000 IU (20 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Εικονικό φάρμακο n (%)
Όλοι οι ιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια οξείας νόσου	287 (100)	291(100)	288 (100)
Συνολικά VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Συνολική DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Εγγύς DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Συμβάματα φλεβικής θρομβοεμβολής τα οποία περιελάμβαναν DVT, PE και θάνατο που θεωρήθηκε θρομβοεμβολικής αιτιολογίας *τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου =0,0002			

Περίπου 3 μήνες μετά την ένταξη, η επίπτωση της VTE παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Η εμφάνιση συνολικής και μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 8,6% και 1,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 11,7% και 0,3% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) και 12,6% και 1,7% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 4,000 IU (40 mg).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με ή χωρίς πνευμονική εμβολή

Σε μία πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη, 900 ασθενείς με οξεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωση (DVT) στα κάτω άκρα με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE) τυχαιοποιήθηκαν σε ενδονοσοκομειακή θεραπεία με (i) νατριούχο ενοξαπαρίνη 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα υποδορίως, (ii) νατριούχο ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες υποδορίως ή (iii) ηπαρίνη ενδοφλεβίως bolus (5.000 IU) ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση (χορήγηση για επίτευξη aPTT 55 έως 85 δευτερόλεπτα). Στη μελέτη εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία συνολικά 900 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης νατριούχο βαρφαρίνη (προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με το χρόνο προθρομβίνης για την επίτευξη INR 2,0 έως 3,0), η έναρξη της οποίας έλαβε χώρα εντός 72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη ή της συνήθους θεραπείας με ηπαρίνη και συνεχίστηκε για 90 ημέρες. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη ή η συνήθης θεραπεία με ηπαρίνη χορηγήθηκε για τουλάχιστον 5 ημέρες και έως την επίτευξη του INR-στόχου με νατριούχο βαρφαρίνη. Αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν ισοδύναμα με τη συνήθη θεραπεία με ηπαρίνη ως προς τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και/ή PE). Τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα υποδορίως n (%)	Νατριούχος ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα υποδορίως n (%)	Ηπαρίνη Προσαρμοσμένη ως προς το aPTT ενδοφλέβια θεραπεία n (%)

Όλοι οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς πνευμοική εμβολή (PE)	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Συνολικά VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• DVT μόνο (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Εγγύς DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = σύμβαμα φλεβικής θρομβοεμβολής (DVT και/ή PE) *Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τις θεραπευτικές διαφορές ως προς τα συνολικά VTE ήταν: - νατριούχος ενοξαπαρίνη μία φορά την ημέρα έναντι ηπαρίνης (-3,0 έως 3,5) - νατριούχος ενοξαπαρίνη κάθε 12 ώρες έναντι ηπαρίνης (-4,2 έως 1,7).			

Το ποσοστό των συμβαμάτων μείζονος αιμορραγίας ήταν αντίστοιχα 1,7% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, 1,3% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως και 2, 1% στην ομάδα της ηπαρίνης.

Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 3.171 ασθενείς οι οποίοι εντάχθηκαν κατά την οξεία φάση ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν, σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (100 έως 325 mg μία φορά την ημέρα), νατριούχο ενοξαπαρίνη 100 IU/kg (1 mg/kg) είτε υποδορίως χορηγούμενη κάθε 12 ώρες είτε ενδοφλεβίως χορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προσαρμοσμένη με βάση το aPTT. Οι ασθενείς έπρεπε να λάβουν θεραπεία στο νοσοκομείο για μια ελάχιστη περίοδο 2 ημερών και μέγιστη περίοδο 8 ημερών, έως την κλινική σταθεροποίηση, τη διενέργεια διαδικασίας επαναγγείωσης ή την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς έπρεπε να υποβληθούν σε παρακολούθηση διάρκειας 30 ημερών. Σε σύγκριση με την ηπαρίνη, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά τη συνδυασμένη επίπτωση στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου με ποσοστό μείωσης 19,8 έως 16,6% (μείωση του σχετικού κινδύνου 16,2%) την ημέρα 14. Αυτή η μείωση της συνδυασμένης επίπτωσης διατηρήθηκε μετά από 30 ημέρες (από 23,3 έως 19,8%, μείωση του σχετικού κινδύνου 15%). Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την εμφάνιση μείζονων αιμορραγιών, παρόλο που η αιμορραγία της θέσης της υποδόριας ένεσης ήταν πιο συχνή.

Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 20.479 ασθενείς με STEMI που πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν ινωδολυτική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε νατριούχο ενοξαπαρίνη σε μία εφάπαξ 3.000 IU (30 mg) ενδοφλέβια bolus δόση και υποδόρια δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) ακολουθούμενη από υποδόρια ένεση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες είτε ενδοφλέβια χορηγούμενη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη προσαρμοσμένη με βάση το aPTT για 48 ώρες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επίσης ακετυλοσαλικυλικό οξύ για ελάχιστη περίοδο διάρκειας 30 ημερών. Η στρατηγική χορήγησης της νατριούχου ενοξαπαρίνης προσαρμόστηκε για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ηλικίας τουλάχιστον 75 ετών. Οι υποδόριες ενέσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγήθηκαν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μία ελάχιστη περίοδο διάρκειας οκτώ ημερών (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο).

4.716 ασθενείς υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση (PCI) και έλαβαν αντιθρομβωτική υποστήριξη με τυφλοποιημένο φάρμακο της μελέτης. Ως εκ τούτου, για τους ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη, η PCI επρόκειτο να πραγματοποιηθεί με θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη (χωρίς αλλαγή) χρησιμοποιώντας το τεκμηριωμένο δοσολογικό σχήμα από

προηγούμενες μελέτες, δηλ., χωρίς επιπρόσθετη χορήγηση δόσης, αν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε σε λιγότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού και ενδοφλέβια bolus 30 IU/ kg (0,3 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης, αν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την διάταση του μπαλονιού.

Σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, η νατριούχος ενοξαπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, ένα σύνθετο σημείο θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας ή νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου τις πρώτες 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση [9,9% στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης, σε σύγκριση με 12,0% στην ομάδα της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης] με 17 % μείωση του σχετικού κινδύνου ($p<0,001$).

Τα οφέλη από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη, ήταν εμφανή για μια σειρά εκβάσεων αποτελεσματικότητας, εμφανίστηκαν στις 48 ώρες όπου παρατηρήθηκε 35% μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τη θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ($p<0,001$).

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σταθερή σε όλες τις βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, ο εντοπισμός του εμφράκτου, του ιστορικού διαβήτη, του ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του τύπου του χορηγούμενου ινωδολυτικού και του χρόνου έως τη θεραπεία με το φάρμακο της μελέτης. Παρατηρήθηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (23% μείωση του σχετικού κινδύνου) ή που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (15% μείωση του σχετικού κινδύνου, $p=0,27$ για την αλληλεπίδραση). Το ποσοστό για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας στις 30 ημέρες (μέτρο καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ($p<0,0001$) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Η επίπτωση μείζονος αιμορραγίας στις 30 ημέρες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p<0,0001$) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (2,1%) έναντι της ομάδας της ηπαρίνης (1,4%). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (0,5%) έναντι της ομάδας της ηπαρίνης (0,1%), ενώ η επίπτωση ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (0,8% με νατριούχο ενοξαπαρίνη έναντι 0,7% με ηπαρίνη).

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο που παρατηρήθηκε κατά τις πρώτες 30 ημέρες, διατηρήθηκε για μία περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 12 μηνών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης 4.000 IU (40 mg) σε ασθενείς με κίρρωση (κατηγορία B-C κατά Child-Pugh) φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βιβλιογραφικές μελέτες ενδέχεται να έχουν περιορισμούς. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4) και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες προσδιορισμού της δόσης σε ασθενείς με κίρρωση (κατηγορία A, B ούτε C κατά Child Pugh).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της νατριούχου ενοξαπαρίνης έχουν μελετηθεί κυρίως ως προς τη χρονική διάρκεια της αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα, καθώς επίσης και της αντι-Πα δραστηριότητας, στο συνιστώμενο δοσολογικό εύρος μετά την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση και μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αντι-Χα και αντι anti-Πα ιδιοτήτων φαρμακοκινητικής πραγματοποιήθηκε με χρήση επικυρωμένων αμιδολυτικών μεθόδων.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από υποδόρια ένεση με βάση την αντι-Χα δραστηριότητα προσεγγίζει το 100%.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές δόσεις και διαφορετικά σκευάσματα και δοσολογικά σχήματα:

Η μέση μέγιστη τιμή της αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα παρατηρείται 3 έως 5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση και προσεγγίζει περίπου στις 0,2, 0,4, 1,0 και 1,3 αντι-Χα IU/mL μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση δόσεων των 2.000 IU, 4.000 IU, 100 IU/kg και 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg και 1.5 mg/kg), αντίστοιχα.

Μία ενδοφλέβια δόση bolus των 3.000 IU (30 mg) ακολουθούμενη αμέσως από υποδόρια δόση 100 IU/kg (1 mg/kg) κάθε 12 ώρες παρείχε αρχικά μέγιστα επίπεδα αντι-Χα δραστηριότητας 1,16 IU/mL (n=16) και μέση έκθεση που αντιστοιχεί στο 88% των επιπέδων σε σταθερή κατάσταση. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας.

Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δοσολογικού σχήματος 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα και 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα σε υγιείς εθελοντές, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται την ημέρα 2 με μέση έκθεση περίπου 15% υψηλότερη μετά από εφάπαξ δόση. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δις ημερησίως δοσολογικού σχήματος 100 IU/kg (1 mg/kg), η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται από την ημέρα 3 έως την ημέρα 4 με μέση έκθεση περίπου 65% υψηλότερη εκείνης που παρατηρείται μετά από εφάπαξ δόση και μέσα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα αντι-Χα δραστηριότητας περίπου 1,2 και 0,52 IU/mL, αντίστοιχα.

Σε υγιείς εθελοντές ο όγκος της ένεσης και η συγκέντρωση της δόσης στο εύρος των 100-200 mg/mL δεν επηρεάζουν τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής.

Η φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης φαίνεται να είναι γραμμική στα συνιστώμενα δοσολογικά εύρη.

Η διακύμανση στον ίδιο τον ασθενή και μεταξύ των ασθενών είναι χαμηλή. Μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση δεν παρατηρείται συσσώρευση.

Η αντι-Πα δραστηριότητα στο πλάσμα μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου δέκα φορές χαμηλότερη από την αντι-Χα δραστηριότητα. Το μέσο μέγιστο επίπεδο της αντι-Πα δραστηριότητας παρατηρείται περίπου 3 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση της υποδόριας ένεσης και προσεγγίζει στα 0,13 IU/mL και 0,19 IU/mL μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 100 IU/kg (1 mg/kg) δις ημερησίως και 150 IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αντι-Χα δραστηριότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι περίπου 4,3 λίτρα και προσεγγίζει τον όγκο του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω αποθείωσης και/ή αποπολυμερισμού σε μόρια χαμηλότερου μοριακού βάρους με σημαντικά μειωμένη βιολογική δραστηριότητα.

Αποβολή

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι ένα φάρμακο χαμηλής κάθαρσης με μέση κάθαρση της αντι-Χα από το πλάσμα 0,74 L/h μετά από ενδοφλέβια έγχυση 150 IU /kg (1,5 mg/kg) διάρκειας 6 ωρών.

Η αποβολή παρουσιάζεται μονοφασική με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 ώρες μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση έως περίπου 7 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης.

Η νεφρική κάθαρση των ενεργών κλασμάτων αντιπροσωπεύει περίπου το 10% της χορηγούμενης δόσης και η συνολική νεφρική απέκκριση των ενεργών και μη ενεργών κλασμάτων, το 40% της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, το κινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν διαφέρει στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Ωστόσο, δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία είναι γνωστό ότι μειώνεται με τη πάροδο της ηλικίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν μειωμένη αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με νατριούχο ενοξαπαρίνη 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα, η μείωση της μέγιστης αντι-Χα δραστηριότητας συσχετίστηκε με αύξηση της βαρύτητας της ηπατικής δυσλειτουργίας (με βάση τις κατηγορίες Child-Pugh). Η μείωση αυτή αποδόθηκε κυρίως στη μείωση του επιπέδου ΑΤΙΙΙ που οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση της ΑΤΙΙΙ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Έχει παρατηρηθεί γραμμική σχέση μεταξύ της κάθαρσης της αντι-Χα από το πλάσμα και της κάθαρσης της κρεατινίνης σε σταθερή κατάσταση, γεγονός που υποδεικνύει μειωμένη κάθαρση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αντι-Χα έκθεση που αντιπροσωπεύεται από την AUC, σε σταθερή κατάσταση, αυξάνεται οριακά στην ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) και στη μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min), η AUC σε σταθερή κατάσταση είναι σημαντικά αυξημένη κατά μέσο όρο 65%, μετά από επαναλαμβανόμενες, μία φορά την ημέρα υποδόριες δόσεις 4.000 IU (40 mg) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αιμοδιύλιση

Η φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης φάνηκε να είναι όμοια με την αντίστοιχη φαρμακοκινητική στον πληθυσμό ελέγχου, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 25 IU, 50 IU ή 100 IU/kg (0,25, 0,50 ή 1,0 mg/kg). Η AUC, ωστόσο, ήταν διπλάσια σε σύγκριση με την αντίστοιχη στην ομάδα ελέγχου.

Σωματικό βάρος

Μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά την ημέρα, υποδόρια χορήγηση δόσεων 150 IU/kg (1,5 mg/kg), η μέση AUC της αντι-Χα δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (ΔΜΣ 30-48 kg/m²) σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα στην ομάδα ελέγχου, ενώ το μέγιστο επίπεδο αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα δεν είναι αυξημένο. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται χαμηλότερη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση, η οποία είναι προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος.

Όταν χορηγήθηκε δόση μη προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος, βρέθηκε ότι μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 4.000 IU (40 mg), η αντι-Χα έκθεση είναι 52% υψηλότερη σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και 27% υψηλότερη σε άνδρες χαμηλού σωματικού βάρους (<57 kg) σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους στην ομάδα ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης και των θρομβολυτικών κατά την συγχορήγηση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτός από τις αντιπηκτικές δράσεις της νατριούχου ενοξαπαρίνης, δεν υπήρχαν ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών με την υποδορίως χορηγούμενη δόση των 15 mg/ kg/ημέρα στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους και με την υποδορίως και ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση των 10 mg/kg/ημέρα στις μελέτες τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων σε αρουραίους και πιθήκους.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν έχει επιδειξει μεταλλαξιογόνο δράση με βάση *in vitro* δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων της δοκιμασίας κατά Ames και της δοκιμής μορφοποίησης μεταμόρφωσης σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού και, επίσης, δεν έχει επιδειξει κλαστογονική δράση με βάση *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και την *in vivo* δοκιμασία χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε μυελό των οστών σε αρουραίους.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε κυοφορούντες αρουραίους και κονίκλους σε υποδόριες δόσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης έως και 30 mg/kg/ημέρα δεν επέδειξαν καμία ένδειξη τερατογόνου δράσης ή εμβρυοτοξικότητας. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη βρέθηκε ότι δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε υποδόριες δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Υποδόρια ένεση

Να μην αναμειγνύεται με άλλα προϊόντα.

Ενδοφλέβια (bolus) ένεση (μόνο για την ένδειξη του οξέος STEMI):

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2.

6.3 Διάρκεια ζωής

Προγεμισμένες σύριγγες

2 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

CLEXANE 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL και CLEXANE 15.000 IU (150 mg)/1 mL:

Ενέσιμο διάλυμα σε διαβαθμισμένη προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) κλεισμένο με ελαστικό πώμα (χλωροβουτύλιο και βρωμοβουτύλιο) και βελόνα (με αυτόματο σύστημα ασφαλείας ERIS™ ή PREVENTIS™ ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας).

Διατίθεται σε συσκευασίες των 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 προγεμισμένων συριγγών και σε πολλαπλές συσκευασίες των 3 x 10 προγεμισμένων συριγγών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη σύριγγα που διατίθεται είναι έτοιμη για άμεση χρήση. Για τον τρόπο χορήγησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Χρησιμοποιήστε μόνο διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα.

Οι προγεμισμένες σύριγγες παρέχονται με ή χωρίς αυτόματο σύστημα ασφαλείας. Οι οδηγίες χρήσης βρίσκονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης

Κάθε σύριγγα προορίζεται μόνο για μια χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα - Αθήνα
Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CLEXANE 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL: 59658/12-11-2003

CLEXANE 15.000 IU (150 mg)/1 mL : 59659/12-11-2003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12-11-2003

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08-02-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Υγείας: <http://www.eof.gr>