

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
CLEXANE®
enoxaparin sodium

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CLEXANE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Συγκέντρωση 10.000 anti-Xa IU/ml (100 mg/ml)

Ανά προγεμισμένη σύριγγα

CLEXANE 2.000 anti-Xa IU/0,2 ml:	2.000 anti-Xa IU (20 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 0,2 ml
CLEXANE 4.000 anti-Xa IU/0,4 ml:	4.000 anti-Xa IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 0,4 ml
CLEXANE 6.000 anti-Xa IU/0,6 ml:	6.000 anti-Xa IU (60 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 0,6 ml
CLEXANE 8.000 anti-Xa IU/0,8 ml:	8.000 anti-Xa IU (80 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 0,8 ml

Ανά φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

CLEXANE 30.000 anti-Xa IU/3,0 ml:	30.000 anti-Xa IU (300 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 3 ml
-----------------------------------	--

Συγκέντρωση 15.000 anti-Xa IU/ml (150 mg/ml)

Ανά προγεμισμένη σύριγγα

CLEXANE 12.000 anti-Xa IU/0,8 ml:	12.000 anti-Xa IU (120 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 0,8 ml
CLEXANE 15.000 anti-Xa IU/1,0 ml:	15.000 anti-Xa IU (150 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης σε 1,0 ml

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Το CLEXANE (νατριούχος ενοξαπαρίνη) ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπαιδικές ή γενικές χειρουργικές επεμβάσεις, σοβαρές επεμβάσεις του παχέος εντέρου και του ορθού ή χειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου.
- Ενδείκνυται για την προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς παθολογικού τομέα κατακεκλιμμένους εξαιτίας οξείας νόσου, όπως καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, σοβαρή λοίμωξη ή ρευματοπάθεια.
- Ενδείκνυται στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με ή χωρίς πνευμονική εμβολή.
- Ενδείκνυται ως αντιπηκτικό για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.
- Ενδείκνυται για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του χωρίς κύμα-Q εμφράγματος του μυοκαρδίου, όταν συγχρηγείται με ασπιρίνη.
- Ενδείκνυται στη 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 Επέμβαση (PCI).

ΑΝΑΓΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ ΕΧΟΥΝ:

Ασθενείς μέσου κινδύνου: Όσοι πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση διάρκειας άνω των 30' λεπτών της ώρας και είναι ηλικίας άνω των 40 ετών.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου:

- Ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, είναι ηλικίας άνω των 40 ετών και έχουν ιστορικό προηγούμενης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής ή εκτεταμένης κακοήθους νόσου.
- Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ορθοπεδική επέμβαση.
- Επίσης, ως ασθενείς υψηλού κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής θεωρούνται ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις του παχέος εντέρου και του ορθού ή επεμβάσεις καρκίνου.

Ασθενείς παθολογικού τομέα:

- Ασθενείς με ημιπληγία
- Ασθενείς άνω των 65 ετών που πρόκειται να παραμείνουν κλινήρεις για περισσότερες από 72 ώρες και παρουσιάζουν επιπλέον τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (π.χ. καρδιακή κάμψη, χρόνια πνευμονική ανεπάρκεια, σοβαρή λοίμωξη, παχυσαρκία κ.λπ.).
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή σε χειρουργικούς ασθενείς

Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (π.χ. χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα) η συνιστώμενη δόση είναι 2.000 anti-Xa IU (20 mg) ή 4.000 anti-Xa IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης άπαξ ημερησίως, υποδορίως. Στη γενική χειρουργική, η πρώτη ένεση πρέπει να χορηγείται περίπου 2 ώρες πριν την εγχείρηση.

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (π.χ. ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση) η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 anti-Xa IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη υποδορίως 12 ώρες πριν την εγχείρηση ή 3.000 anti-Xa IU (30 mg) δύο φορές την ημέρα, με έναρξη της χορήγησης 12-24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται όσο υπάρχει ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής, γενικά έως ότου ο ασθενής ολοκληρώσει τη νοσηλεία του (κατά μέσο όρο από 7 - 10 ημέρες μετά την επέμβαση). Η συνέχιση της θεραπείας με 4.000 anti-Xa IU (40 mg) άπαξ ημερησίως για 3 εβδομάδες ακόμα, μετά το πέρας της αρχικής θεραπείας, έχει αποδειχθεί ωφέλιμη στην ορθοπαιδική χειρουργική. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δε μεταβάλλει, υπό ομαλές συνθήκες χρήσης, τις γενικές δοκιμασίες πήξης και ως εκ τούτου ο έλεγχος της θεραπείας με τις δοκιμασίες αυτές είναι άσκοπος.

Για τις ειδικές συστάσεις που αφορούν στα διαστήματα μεταξύ των δόσεων για τη «Ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία» και τη «Διαδικασία διαδερμικής επαναγγείωσης των στεφανιαίων», βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Προφύλαξη από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε ασθενείς του παθολογικού τομέα

Η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 anti-Xa IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως. Η αγωγή με νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγείται το λιγότερο για 6 ημέρες και συνεχίζεται μέχρι την πλήρη κινητοποίηση του ασθενούς με μέγιστη διάρκεια θεραπείας τις 14 ημέρες.

Θεραπεία των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων με ή χωρίς πνευμονική εμβολή

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται υποδορίως είτε μία φορά την ημέρα σε ένεση των 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg), είτε δύο φορές την ημέρα σε ενέσεις των 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg). Σε ασθενείς με

επιλεγμένες θρομβοεμβολικές διαταραχές, συνιστάται η δόση των 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

Η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνήθως χορηγείται για μια μέση περίοδο 10 ημερών. Από του στόματος αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να αρχίσει όταν κριθεί απαραίτητο και η αγωγή με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί θεραπευτικό αντιπηκτικό αποτέλεσμα (International Normalisation Ratio 2 έως 3).

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης
Η συνιστώμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg).

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να εισαχθεί δια της αρτηριακής οδού του κυκλώματος στο ξεκίνημα της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Το αποτέλεσμα της δόσης αυτής είναι συνήθως αρκετό για μία συνεδρία 4 ωρών. Εάν όμως, βρεθούν δακτύλιοι ινώδους (παραδείγματος χάρη μετά από μια συνεδρία που διαρκεί περισσότερο από το συνηθισμένο χρόνο), μία περαιτέρω δόση από 50 έως 100 anti-Xa IU/kg (0,5 έως 1 mg/kg) μπορεί να χορηγηθεί.

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για αιμορραγία, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 50 anti-Xa IU/kg (0,5 mg/kg) για διπλή αγγειακή πρόσβαση ή 75 anti-Xa IU/kg (0,75 mg/kg) για μονή αγγειακή πρόσβαση.

Θεραπεία ασταθούς στηθάγχης και του χωρίς κύμα-Q εμφράγματος του μυοκαρδίου

Η συνιστώμενη δοσολογία της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως ανά 12 ώρες, με παράλληλη από του στόματος χορήγηση ασπιρίνης (100 έως 325 mg εφάπαξ ημερησίως).

Η θεραπευτική αγωγή με νατριούχο ενοξαπαρίνη χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 ημερών και συνεχίζεται έως ότου η κλινική εικόνα των ασθενών σταθεροποιηθεί. Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας είναι από 2 έως 8 ημέρες.

Θεραπεία του οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του διαστήματος ST

Η συνιστώμενη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι μία εφάπαξ ενδοφλέβια bolus δόση 30 mg ακολουθούμενη εντός 15 λεπτών από υποδόρια δόση 1 mg/kg, και στη συνέχεια μία δόση 1 mg/kg χορηγούμενη υποδορίως κάθε 12 ώρες (κατά μέγιστο 100 mg για τις πρώτες δύο δόσεις μόνο, ακολουθούμενα από μία δοσολογία 1 mg/kg για τις υπόλοιπες δόσεις). Για τη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, βλ. παράγραφο 3.3 «Ηλικιωμένοι».

Όταν χορηγείται σε συνδυασμό με έναν θρομβολυτικό παράγοντα (ειδικό για το ινώδες ή μη ειδικό για το ινώδες), η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χορηγείται μεταξύ 15 λεπτών πριν και 30 λεπτών μετά την έναρξη της ινωδολυτικής θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) αμέσως μόλις διαπιστωθεί ότι εμφάνισαν STEMI και να συνεχίζουν να το λαμβάνουν (75 έως 325 mg άπαξ ημερησίως), εκτός εάν αντενδείκνυται.

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη είναι 8 ημέρες ή έως την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

Για ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Διαδερμικές Επεμβάσεις των Στεφανιαίων (PCI): Εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης πραγματοποιήθηκε λιγότερο από 8 ώρες πριν τη διάταση του μπαλονιού, δεν απαιτείται καμία επιπρόσθετη δόση. Εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση πραγματοποιήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν τη διάταση του μπαλονιού, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ bolus ενδοφλέβια δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης 0,3 mg/kg.

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Για την αντιμετώπιση του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του διαστήματος ST σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, δεν πρέπει να χορηγείται η εφάπαξ αρχική ενδοφλέβια bolus

δόση. Ξεκινήστε τη δοσολογία με 0,75 mg/kg υποδορίως κάθε 12 ώρες (έως μέγιστο 75 mg για τις πρώτες δύο δόσεις μόνο, ακολουθούμενα από δόση 0,75 mg/kg για τις υπόλοιπες δόσεις).

Για άλλες ενδείξεις, δεν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης στους ηλικιωμένους, εκτός εάν υπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» – *Αιμορραγία σε ηλικιωμένους*, 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» – *Ηλικιωμένοι* και 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» – *Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας*).

Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας

Βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» – *Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας* και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» – *Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας*.

- **Σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας**

Σύμφωνα με τους ακόλουθους πίνακες απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με σοβαρής μορφής διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), επειδή σε αυτή την ομάδα των ασθενών είναι σημαντικά αυξημένη η έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη.

Οι ακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας συνιστώνται για το εύρος των δόσεων που χορηγούνται για τη θεραπεία:

Δοσολογία αναφοράς	Σοβαρή διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως δις ημερησίως	100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως άπαξ ημερησίως
150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) υποδορίως άπαξ ημερησίως	100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) υποδορίως άπαξ ημερησίως
Μία εφάπαξ δόση 30 mg bolus ενδοφλεβίως ακολουθούμενη εντός 15 λεπτών από μία δόση 1 mg/kg υποδορίως, και στη συνέχεια από δόση 1 mg/kg υποδορίως δις ημερησίως	Μία εφάπαξ δόση 30 mg bolus ενδοφλεβίως ακολουθούμενη εντός 15 λεπτών από μία δόση 1 mg/kg υποδορίως, και στη συνέχεια από μία δόση 1 mg/kg υποδορίως άπαξ ημερησίως
Ηλικιωμένοι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (για την ένδειξη οξέος STEMI μόνο)	
0,75 mg/kg υποδορίως δις ημερησίως χωρίς αρχική εφάπαξ bolus χορήγηση	1 mg/kg υποδορίως άπαξ ημερησίως χωρίς αρχική εφάπαξ bolus χορήγηση

Οι ακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας συνιστώνται για το εύρος των δόσεων που χορηγούνται για προφύλαξη:

Δοσολογία αναφοράς	Σοβαρή διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
4.000 anti-Xa IU (40 mg) υποδορίως άπαξ ημερησίως	2.000 anti-Xa IU (20 mg) υποδορίως άπαξ ημερησίως
2.000 anti-Xa IU (20 mg) υποδορίως άπαξ ημερησίως	2.000 anti-Xa IU (20 mg) υποδορίως άπαξ ημερησίως

Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δοσολογίας δεν εφαρμόζονται για την ένδειξη χορήγησης κατά την αιμοδιάλυση.

- **Μέτριας και ήπιας μορφής διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας**

Μολονότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτριας μορφής διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό) και ήπιας μορφής διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/λεπτό), εντούτοις συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση.

Χαμηλό σωματικό βάρος

Βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας

Λόγω έλλειψης κλινικών μελετών, απαιτείται προσοχή για τους ασθενείς με διαταραχή ηπατικής λειτουργίας.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια ένεση: Η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται με υποδόρια ένεση για την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q και τη θεραπεία του οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του διαστήματος ST.

Bolus ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση: Για το οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του διαστήματος ST, σε ενήλικες ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με μία εφάπαξ bolus ενδοφλέβια δόση ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.

Ένεση στην αρτηριακή γραμμή: Χορηγείται μέσω της αρτηριακής γραμμής ενός κυκλώματος αιμοδιάλυσης για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιάλυσης/αιμοκάθαρσης.

Δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς.

Η προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμη για άμεση χρήση. Η χρήση μίας σύριγγας ινσουλίνης ή ισοδύναμου συνιστάται κατά τη χρησιμοποίηση φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων για τη διασφάλιση της λήψης της κατάλληλης ποσότητας του φαρμάκου.

Τεχνική υποδόριας ένεσης: Η ένεση είναι προτιμότερο να γίνεται με τον ασθενή σε οριζόντια θέση. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται με βαθιά υποδόρια ένεση. Μην αφαιρείτε τις φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα πριν την ένεση όταν χρησιμοποιείτε τις προγεμισμένες σύριγγες των 2.000 anti-Xa IU (20 mg) και 4.000 anti-Xa IU (40 mg) προκειμένου να αποφευχθεί απώλεια φαρμάκου. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται στα πλάγια κοιλιακά τοιχώματα, εναλλάξ δεξιά και αριστερά.

Όλο το μήκος της βελόνας θα πρέπει να εισάγεται κάθετα στην πτυχή του δέρματος που κρατείται απαλά μεταξύ του δείκτη και του αντίχειρα. Η πτυχή του δέρματος δεν πρέπει να αφήνεται ελεύθερη έως ότου ολοκληρωθεί η ένεση. Μην τρίβετε την περιοχή της ένεσης μετά τη χορήγηση.

Τεχνική Ενδοφλέβιας (Bolus) Ένεσης (για την ένδειξη οξέος STEMI μόνο): Για ενδοφλέβια ένεση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το φιαλίδιο των πολλαπλών δόσεων. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χορηγείται μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής. Δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να συγχορηγείται με άλλα φάρμακα. Για την αποφυγή πιθανής ανάμιξης της νατριούχου ενοξαπαρίνης με άλλα φάρμακα, η ενδοφλέβια προσπέλαση που θα επιλεγεί πρέπει να ξεπλένεται με επαρκή ποσότητα φυσιολογικού ορού ή διαλύματος δεξτρόζης πριν και μετά την ενδοφλέβια εφάπαξ χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης για τον καθαρισμό του στομίου έγχυσης του φαρμάκου. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή δεξτρόζης 5% σε ύδωρ.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία είτε στη νατριούχο ενοξαπαρίνη είτε στην ηπαρίνη ή τα παράγωγά της συμπεριλαμβανομένων των άλλων Ηπαρινών Χαμηλού Μοριακού Βάρους.
- Ενεργός αιμορραγία ή σοβαρή διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος.
- Ιστορικό ή εμφάνιση θρομβοπενίας από ενοξαπαρίνη ή άλλη ηπαρίνη μέσω ανοσολογικού μηχανισμού τύπου II (με θετική “in vitro” δοκιμασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων, παρουσία νατριούχου ενοξαπαρίνης), βλ. κεφ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».
- Ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος.
- Αιμορραγικό εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο (εκτός εάν υπάρχουν συστηματικές εμβολές).
- Οξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.

- Υπερευαισθησία στη βενζυλική αλκοόλη (ισχύει μόνο για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό παράγοντα).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.1 Προειδοποιήσεις

- **Γενικά**

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται η μία στη θέση της άλλης, καθώς διαφέρουν ως προς τη διαδικασία παρασκευής, το μοριακό βάρος, την ειδική anti-Xa δραστηριότητα, τις μονάδες και τη δοσολογία τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα διαφορές στη φαρμακοκινητική και τις συσχετιζόμενες βιολογικές δράσεις (π.χ. αντι-IIa δράση και αλληλεπιδράσεις με τα αιμοπετάλια). Συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συμμόρφωση με τις ειδικές οδηγίες χρήσης για κάθε φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα.

- **Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία**

Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιπηκτικά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευραξονικών (ριζιτικών) αιματωμάτων κατά την ταυτόχρονη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης με ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία. Αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Αυτά τα συμβάματα είναι σπάνια με δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης 40 mg άπαξ ημερησίως ή χαμηλότερα. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος με υψηλότερα δοσολογικά σχήματα νατριούχου ενοξαπαρίνης, όταν χρησιμοποιούνται μετεγχειρητικοί επισκληρίδιοι καθετήρες ή με την ταυτόχρονη χρήση επιπρόσθετων φαρμάκων τα οποία επηρεάζουν την αιμόσταση όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»). Επίσης ο κίνδυνος φαίνεται αυξημένος κατά την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη νευραξονική παρακέντηση.

Όταν προγραμματίζεται ή χρησιμοποιείται επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία/αναλγησία παράλληλα με τη χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νατριούχου ενοξαπαρίνης ώστε να ελαττώνεται ο ενδεχόμενος κίνδυνος αιμορραγίας στο νοτιαίο σωλήνα. Η τοποθέτηση και η απομάκρυνση του επισκληρίδιου καθετήρα είναι καλύτερα να πραγματοποιείται πριν τη χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης. Διαφορετικά, είναι σημαντικό να πραγματοποιείται όταν η αντιπηκτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι χαμηλή.

Η τοποθέτηση ή η απομάκρυνση του επισκληρίδιου καθετήρα στους ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις προφύλαξης νατριούχου ενοξαπαρίνης για πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πρέπει να καθυστερεί 10-12 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση ενοξαπαρίνης, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις (θεραπείας) π.χ. 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα ή 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) μία φορά την ημέρα, απαιτείται μεγαλύτερη καθυστέρηση (24 ωρών). Η επόμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν θα πρέπει να χορηγηθεί νωρίτερα των 2 ωρών από την απομάκρυνση του καθετήρα.

Στην περίπτωση που ο γιατρός αποφασίσει να χορηγήσει αντιπηκτική αγωγή στα πλαίσια επισκληρίδιας/ραχιαίας αναισθησίας, θα πρέπει να επιδεικνύεται εξαιρετική εγρήγορση και να υπάρχει τακτική παρακολούθηση για την ανίχνευση οποιωνδήποτε σημείων και συμπτωμάτων νευρολογικής βλάβης, όπως οσφυαλγία/ραχιαλγία 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 δίνονται οδηγίες να ενημερώσουν τον ιατρό τους αμέσως μόλις αισθανθούν κάποιο από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα. Εάν υπάρχει υποψία σημείων ή συμπτωμάτων αιματώματος της σπονδυλικής στήλης, χρειάζεται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της αποσυμπίεσης του νοτιαίου μυελού.

- **Θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (Heparin-induced thrombocytopenia, [HIT])**

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό επαγόμενης από ηπαρίνη θρομβοπενίας, με ή χωρίς θρόμβωση, προκληθείσας από ηπαρίνη, μέσω αντισωμάτων (τύπου II). Ο κίνδυνος για επανεμφάνιση επαγόμενης από ηπαρίνη θρομβοπενίας τύπου II μπορεί να παραμένει για

μερικά έτη.

• **Διαδερμικές διαδικασίες επαναγγείωσης των στεφανιαίων**

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας μετά από ενδαγγειακές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ασταθούς στηθάγχης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς κύμα-Q και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, ακολουθήστε με ακρίβεια τα συνιστώμενα διαστήματα μεταξύ των χορηγούμενων δόσεων της ενοξαπαρίνης. Είναι σημαντικό να επιτευχθεί αιμόσταση στη θέση της φλεβοκέντησης μετά την PCI. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί κάποια συσκευή κλεισίματος της φλεβικής γραμμής, το έλυτρο μπορεί να αφαιρεθεί αμέσως. Εάν χρησιμοποιηθεί μια μέθοδος χειρωνακτικής πίεσης, το έλυτρο θα πρέπει 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 θα πρέπει να χορηγηθεί όχι νωρίτερα από 6 έως 8 ώρες μετά την απομάκρυνση του ελύτρου. Η εντόπιση της διαδικασίας θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία αιμορραγίας ή σχηματισμού αιματώματος.

• **Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες**

Η χρήση ενέσιμης ενοξαπαρίνης για λόγους προφύλαξης από φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μεμονωμένες περιπτώσεις θρόμβωσης της προσθετικής καρδιακής βαλβίδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, οι οποίοι έχουν λάβει ενοξαπαρίνη για προφύλαξη από φλεβική θρόμβωση. Παράγοντες που προκαλούν σύγχυση, συμπεριλαμβανομένων της υποκείμενης νόσου και των ανεπαρκών κλινικών δεδομένων, περιορίζουν την αξιολόγηση αυτών των περιπτώσεων. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν έγκυοι γυναίκες στις οποίες η παρουσία θρόμβωσης οδήγησε σε θάνατο της μητέρας ή του εμβρύου. Έγκυοι γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή (βλ. παρακάτω).

• **Έγκυοι γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες**

Η χρήση ενέσιμης ενοξαπαρίνης για λόγους προφύλαξης από φλεβική θρόμβωση σε εγκύους γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε μία κλινική μελέτη σε εγκύους γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, κατά την οποία χορηγήθηκε ενοξαπαρίνη (1 mg/kg δις ημερησίως) για τη μείωση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής, 2 από τις 8 γυναίκες ανέπτυξαν θρόμβους, με αποτέλεσμα την απόφραξη της βαλβίδας και στη συνέχεια το θάνατο της μητέρας και του εμβρύου. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, απόφραξης της βαλβίδας σε εγκύους γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες ενώ λάμβαναν ενοξαπαρίνη για προφύλαξη από φλεβική θρόμβωση. Οι έγκυοι γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή (βλέπε «Προφυλάξεις: Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες»).

• **Εργαστηριακές δοκιμασίες**

Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για λόγους προφύλαξης της φλεβικής θρομβοεμβολής, η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν επηρεάζει σημαντικά το χρόνο ροής και το σύνολο των δοκιμασιών πήκτικότητας του αίματος, ούτε και επηρεάζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή την πρόσδεση του ινωδογόνου στα αιμοπετάλια.

Σε υψηλότερες δόσεις, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση του aPTT (χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης) και του ACT (χρόνος πήξης). Οι αυξήσεις των aPTT και ACT δεν είναι ευθέως ανάλογες με την αυξανόμενη αντιθρομβωτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης και συνεπώς είναι ακατάλληλες και μη αξιόπιστες για την παρακολούθηση της δραστηριότητας της νατριούχου ενοξαπαρίνης.

• **Άλλες προειδοποιήσεις**

Ισχύει μόνο για το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων που περιέχει βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό παράγοντα. Η μορφή των πολλαπλών δόσεων περιέχει βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό παράγοντα και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα νεογνά. Η χορήγηση φαρμακευτικών αγωγών που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό παράγοντα σε πρόωρα νεογνά έχει συσχετιστεί με ένα θανατηφόρο σύνδρομο τοξικότητας της βενζυλικής αλκοόλης (ασφυκτικό σύνδρομο, “gasping syndrome”).

4.4.2 Προφυλάξεις

- Δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς.
- Αιμορραγία.

Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε θέση (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Εάν εμφανιστεί αιμορραγία, η προέλευση της αιμορραγίας θα πρέπει να διερευνάται και να ξεκινά η κατάλληλη θεραπεία.

- Η νατριούχος ενοξαπαρίνη, όπως και οποιαδήποτε άλλη αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε καταστάσεις όπου υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας, όπως:
 - Διαταραχή στην αιμόσταση,
 - Ιστορικό πεπτικού έλκους,
 - Πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο,
 - Μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση,
 - Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια,
 - Πρόσφατη νευροχειρουργική ή οφθαλμιατρική επέμβαση,
 - Ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης».)

• **Αιμορραγία σε ηλικιωμένους**

Σε ηλικιωμένους δεν παρατηρήθηκε αυξημένη τάση αιμορραγίας για το εύρος των δόσεων που χορηγούνται για πρόληψη από φλεβική θρόμβωση. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ιδιαίτερα ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή και μεγαλύτεροι) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών για το εύρος δόσεων που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Συνιστάται προσεκτική ιατρική παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» – *Ηλικιωμένοι* και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» – *Ηλικιωμένοι*).

• **Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας**

Σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζεται κάποια αύξηση ως προς την έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη η οποία ενισχύει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Δεδομένου ότι η έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) συνιστάται προσαρμογή τόσο της δοσολογίας για τη θεραπεία όσο και της δοσολογίας για πρόληψη. Μολονότι δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/λεπτό) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, ωστόσο συνιστάται προσεκτική ιατρική παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» – *Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας* και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» – *Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας*).

• **Ηπατική ανεπάρκεια**

Βλ. παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης».

• **Χαμηλό σωματικό βάρος**

Αύξηση ως προς την έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη με δόσεις πρόληψης (δίχως προσαρμογή ανάλογα με το σωματικό βάρος) παρατηρήθηκε σε γυναίκες με χαμηλό βάρος σώματος (< 45 kg) και σε άνδρες με χαμηλό σωματικό βάρος (< 57 kg), γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική ιατρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» – *Σωματικό βάρος*).

• **Παρακολούθηση αριθμού αιμοπεταλίων**

Ο κίνδυνος επαγόμενης από ηπαρίνη θρομβοπενίας με μεσολάβηση αντισωμάτων υφίσταται επίσης και κατά τη χορήγηση ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους. Η εκδήλωση θρομβοπενίας συνήθως συμβαίνει μεταξύ της 5ης και 21ης ημέρας μετά την έναρξη χορήγησης της νατριούχου ενοξαπαρίνης. Ως εκ τούτου, συνιστάται η μέτρηση του αριθμού αιμοπεταλίων πριν την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη. Πρακτικά, εφόσον παρατηρηθεί επιβεβαιωμένη σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30 έως 50% της αρχικής τιμής) η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής να τεθεί σε άλλη θεραπευτική αγωγή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατά τη χορήγηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παρακάτω αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

α) Ενίσχυση της δράσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης όταν συγχωρηγείται με συστηματικά σαλικυλικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, και ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της κετορολάκης, τικλοπιδίνη και κλοπιδογρέλη, ανταγωνιστές των υποδοχέων των γλυκοπρωτεϊνών IIb/ IIIa (π.χ. tirofiban, eptifibatide, abciximab), διπυριδαμόλη, αντιπηκτικά από του στόματος, θρομβολυτικά, δεξτράνες, κυτοστατικά.

Πριν από τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη συνιστάται να διακόπτεται η χρήση των παραπάνω αναφερόμενων παραγόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση, εκτός και αν ενδείκνυται αυστηρά.

β) Μείωση της δράσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης όταν συγχωρηγείται με αντισταμινικά, καρδιακούς γλυκοσίδες, τετρακυκλίνες, νικοτίνη και ασκορβικό οξύ.

γ) Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντικαθιστά στις θέσεις σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος τις ουσίες: φαινυτοΐνη, κινιδίνη, προπρανολόλη, βενζοδιαζεπίνες, και την ενδογενή χολερυθρίνη.

δ) Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεσμεύει τα ελαφρώς αλκαλικά φάρμακα π.χ. κινίνη και μειώνει τη δράση τους.

ε) Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό μπορεί να συγχωρηγούνται με τη νατριούχο ενοξαπαρίνη μόνο κάτω από άκρως προσεκτική ιατρική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

στ) Η αλληλεπίδραση της ηπαρίνης με την ενδοφλέβια χορήγηση τρινιτρικής γλυκερίνης η οποία οδηγεί σε μείωση της δράσης της ηπαρίνης, δεν μπορεί να αποκλειστεί για την ενοξαπαρίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες με πειραματόζωα δεν έδωσαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης.

Σε εγκύους αρουραίους, η μεταφορά της ³⁵S-enoxaparin sodium μέσω του πλακούντα στο έμβρυο, είναι ελάχιστη.

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

Καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες και λόγω του ότι οι μελέτες στα πειραματόζωα δεν προβλέπουν πάντοτε την ανταπόκριση στον άνθρωπο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν ο ιατρός έχει διαγνώσει σαφή ανάγκη (βλέπε επίσης «Προειδοποιήσεις: Έγκυοι γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες και μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες»).

Γαλουχία

Στον αρουραίο σε κατάσταση γαλουχίας η συγκέντρωση στο γάλα της ³⁵S-enoxaparin sodium ή των επισημασμένων μεταβολιτών της είναι πολύ χαμηλή.

Δεν είναι γνωστό εάν η αμετάβλητη νατριούχος ενοξαπαρίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή.

Εντούτοις για λόγους προφύλαξης, θα πρέπει να συστήνεται στις μητέρες που βρίσκονται σε κατάσταση γαλουχίας και χορηγείται η νατριούχος ενοξαπαρίνη να αποφεύγουν το θηλασμό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν επιδρά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

- **Αιμορραγικές εκδηλώσεις**

Κατά τη θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη, όπως και με άλλα αντιπηκτικά, αιμορραγία μπορεί να παρουσιαστεί παρουσία συσχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου, όπως: Οργανικές βλάβες προδιαθέτουσες σε αιμορραγία, επεμβατικές διαδικασίες ή χρήση φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει την αιμόσταση (βλ. παράγραφο 4.4.2 «Προφυλάξεις» και παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»). Μείζονες αιμορραγίες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οπισθο-περιτοναϊκή και ενδοκρανιακή αιμορραγία έχουν αναφερθεί. Μερικές από αυτές ήταν θανατηφόρες.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευραξονικών (ριζιτικών) αιματωμάτων κατά τη σύγχρονη χορήγηση νατριούχου ενοξαπαρίνης και ραχιαίας/επισκληρίδιας αναισθησίας ή παρακέντησης νωτιαίου μυελού. Αυτά τα περιστατικά οδήγησαν σε διαφόρων βαθμών νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή μόνιμης παράλυσης (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

- **Θρομβοπενία**

Ήπια, παροδική, ασυμπτωματική θρομβοπενία έχει αναφερθεί κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Σπάνιες περιπτώσεις ανοσο-αλλεργικής θρομβοπενίας με θρόμβωση έχουν αναφερθεί. Σε ορισμένες περιπτώσεις η θρόμβωση επιπλέχθηκε με έμφρακτο οργάνων ή ισχαιμία άκρων (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

- **Τοπικές αντιδράσεις**

Άλγος, αιμάτωμα και ήπιος τοπικός ερεθισμός μπορεί να ακολουθήσουν την υποδόρια ένεση της νατριούχου ενοξαπαρίνης. Σπάνιως, σκληρά φλεγμονώδη οζίδια, τα οποία δεν αποτελούν κυστικά έγκλειστα νατριούχου ενοξαπαρίνης, έχουν παρατηρηθεί στη θέση της ένεσης. Υποχωρούν έπειτα από μερικές ημέρες και δεν θα πρέπει να προκαλούν τη διακοπή της θεραπείας. Εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις νέκρωσης του δέρματος, οι οποίες συνήθως παρατηρούνται στη θέση της ένεσης έχουν αναφερθεί με τη χρήση ηπαρινών και ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους. Αυτών των φαινομένων συνήθως προηγούνται πορφύρα ή ερυθρηματώδεις πλάκες, διηθημένες και επώδυνες. Η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

- **Άλλες**

Αν και είναι σπάνιες, μπορεί να εμφανιστούν δερματικές (φυσαλιδώδη εξανθήματα) ή συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας.

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις δερματικής αγγειίτιδας από υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί.

Ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες αυξήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων και των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων έχουν αναφερθεί.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας με χρήση ηπαρινών και ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους.

4.9 Υπερδοσολογία

- **Συμπτώματα και σοβαρότητα της υπερδοσολογίας**

Η τυχαία υπέρβαση της δοσολογίας μετά από ενδοφλέβια, εξωσωματική (κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης) ή υποδόρια χορήγηση μεγάλων δόσεων νατριούχου ενοξαπαρίνης μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές. Μετά από τυχαία λήψη από του στόματος ακόμη και υψηλών δόσεων, είναι απίθανο η νατριούχος ενοξαπαρίνη να απορροφηθεί και να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις.

- **Αντίδοτο και θεραπεία της υπερδοσολογίας**

Η αντιπηκτική δράση μπορεί να εξουδετερωθεί σε μεγάλο βαθμό με τη χορήγηση βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης πρωταμίνης (θειικής ή υδροχλωρικής). Η δόση της πρωταμίνης εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση νατριούχου ενοξαπαρίνης: 1 mg ή 100 αντιπηκτικές μονάδες πρωταμίνης εξουδετερώνουν την αντιπηκτική δράση 1 mg ή 100 IU νατριούχου ενοξαπαρίνης, εάν η νατριούχος ενοξαπαρίνη είχε χορηγηθεί κατά τις προηγούμενες 8 ώρες. Έγχυση 0,5 mg πρωταμίνης ανά 1 mg νατριούχου ενοξαπαρίνης μπορεί να χορηγηθεί, εάν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε περισσότερο από 8 ώρες πριν από την πρωταμίνη, ή εάν διαπιστώθηκε η ανάγκη για δεύτερη δόση πρωταμίνης. Μετά από 12 ώρες από την ένεση νατριούχου ενοξαπαρίνης, η χορήγηση πρωταμίνης μπορεί να μην είναι απαραίτητη.

Ωστόσο, ακόμη και με μεγάλες δόσεις πρωταμίνης, η anti-Xa δραστηριότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (μέγιστο περίπου: 60%) (βλ. συνταγογραφικές πληροφορίες για τα άλατα πρωταμίνης).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ομάδα ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AB05

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι μια Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους με μέσο μοριακό βάρος 4.500 daltons περίπου.

Η φαρμακευτική ουσία είναι το άλας του νατρίου. Η κατανομή του μοριακού βάρους είναι:

< 2.000 daltons	≤ 20%
2.000 έως 8.000 daltons	≥ 68%
> 8.000 daltons	≤ 18%

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη λαμβάνεται από τον αλκαλικό αποπολυμερισμό του βενζυλικού εστέρα της ηπαρίνης που προέρχεται από τον εντερικό βλεννογόνο χοίρων. Η δομή της χαρακτηρίζεται από μία ομάδα 2-O-σουλφο-4-επεπυρανοσουρονικού οξέος στο μη αναγωγικό άκρο και μία 2-N,6-O-δισουλφο-D-γλυκοζαμίνη στο αναγωγικό άκρο της αλυσίδας. Περίπου 20% (κυμαίνεται από 15% έως 25%) της δομής της ενοξαπαρίνης περιέχει ένα 1,6 άνυδρο παράγωγο στο αναγωγικό άκρο της πολυσακχαριδικής αλυσίδας.

Σε *in vitro* κεκαθαρισμένο σύστημα η νατριούχος ενοξαπαρίνη διαθέτει υψηλή anti-Xa δραστηριότητα (περίπου 100 IU/mg) και χαμηλή anti-IIa δραστηριότητα έναντι της θρομβίνης (περίπου 28 IU/mg).

Η μελέτη των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε νατριούχος ενοξαπαρίνη σε συγκεντρώσεις από 10.000 έως 20.000 anti-Xa IU/ml (100 έως 200 mg/ml) έδειξε συγκρίσιμες τιμές.

Κλινικά δεδομένα για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του χωρίς κύμα Q (non-Q) εμφράγματος του μυοκαρδίου

Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 3.171 ασθενείς οι οποίοι βρίσκονταν σε οξεία φάση ασταθούς στηθάγχης ή non-Q εμφράγματος του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν σε συνδυασμό με ασπιρίνη (100 έως 325 mg εφάπαξ ημερησίως) είτε 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) νατριούχου ενοξαπαρίνης υποδορίως κάθε 12 ώρες, είτε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ενδοφλεβίως, δοσολογικά ρυθμιζόμενη με βάση το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Οι ασθενείς νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο το λιγότερο για 2 ημέρες και το περισσότερο 8 ημέρες, έως ότου επιτευχθεί κλινική σταθεροποίηση, ολοκληρωθούν οι διαδικασίες επαναγγείωσης και ολοκληρώσουν τη νοσηλεία τους. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε παρακολούθηση για χρονικό διάστημα 30 ημερών. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη σε σχέση με την ηπαρίνη ελάττωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της

υποτροπιάζουσας στηθάγχης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του θανάτου, με ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 16,2% τη 14η ημέρα, η οποία διατηρήθηκε κατά την περίοδο των 30 ημερών. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς της ομάδας της νατριούχου ενοξαπαρίνης υπέστησαν επαναγγείωση είτε με διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων (PTCA) ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα (CABG) (ελάττωση σχετικού κινδύνου 15,8% την 30η ημέρα).

Θεραπεία Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου με Ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI)

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, 20.479 ασθενείς με STEMI, κατάλληλοι για να λάβουν ινωδολυτική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε νατριούχο ενοξαπαρίνη σε μία και μόνη ενδοφλέβια bolus εφάπαξ χορήγηση 30 mg ακολουθούμενη εντός 15 λεπτών από υποδόρια δόση 1 mg/kg, και στη συνέχεια μία δόση 1 mg/kg χορηγούμενη υποδορίως κάθε 12 ώρες ή ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σε δόση προσαρμοσμένη με βάση το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) για 48 ώρες. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν επίσης ασπιρίνη για τουλάχιστον 30 ημέρες. Το δοσολογικό σχήμα της ηπαρίνης προσαρμόστηκε για τους ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και για τους ηλικιωμένους ασθενείς (75 ετών και άνω). Οι υποδόριες ενέσεις ενοξαπαρίνης χορηγούνταν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή έως τη συμπλήρωση μέγιστου διαστήματος οκτώ ημερών (όποιο από τα δύο προέκυπτε νωρίτερα).

Τέσσερις χιλιάδες επτακόσιοι δέκα έξι (4.716) ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) λαμβάνοντας αντιθρομβωτική υποστήριξη με το φάρμακο της τυφλής μελέτης. Συνεπώς, για τους ασθενείς που λάμβαναν ενοξαπαρίνη, η PCI επρόκειτο να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενοξαπαρίνη (χωρίς αλλαγή) με τη χρήση του σχήματος που εδραιώθηκε στις προηγούμενες μελέτες, δηλαδή καμιά επιπρόσθετη δοσολογία εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση είχε πραγματοποιηθεί λιγότερο από 8 ώρες πριν τη διάταση του μπαλονιού και ενδοφλέβια bolus εφάπαξ χορήγηση 0,3 mg/kg ενοξαπαρίνης, εάν η τελευταία υποδόρια χορήγηση είχε πραγματοποιηθεί περισσότερο από 8 ώρες πριν τη διάταση του μπαλονιού.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου «θανάτου πάσης αιτιολογίας ή εκ νέου ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου» κατά τις πρώτες 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση [9,9% στην ομάδα της ενοξαπαρίνης, σε σύγκριση με 12,0% στην ομάδα της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης] με μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% ($p < 0,001$).

Τα θεραπευτικά οφέλη της ενοξαπαρίνης, που παρατηρήθηκαν για μια σειρά παραμέτρων αποτελεσματικότητας, σημειώθηκαν μετά από 48 ώρες, χρόνος στον οποίο υπήρξε μια μείωση κατά 35% στο σχετικό κίνδυνο εκ νέου ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τη θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ($p < 0,001$).

Η ευεργετική επίδραση της ενοξαπαρίνης ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε σε όλες τις βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, της εντόπισης του εμφράγματος, του ιστορικού διαβήτη, του ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του τύπου του χορηγηθέντος ινωδολυτικού και του χρόνου έως τη θεραπεία με το φάρμακο της μελέτης.

Σημειώθηκε ένα σημαντικό θεραπευτικό όφελος της ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (μείωση κατά 23% του σχετικού κινδύνου) ή που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (μείωση κατά 15% του σχετικού κινδύνου, $p=0,27$ για την αλληλεπίδραση).

Η συχνότητα του σύνθετου καταληκτικού σημείου θανάτου, εκ νέου ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκράνιας αιμορραγίας (ICH) (ένα μέτρο του καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ($p < 0,0001$) στην ομάδα της ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με ενοξαπαρίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

a. Γενικά χαρακτηριστικά

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της νατριούχου ενοξαπαρίνης μελετήθηκαν αρχικά όσον αφορά στη χρονική διάρκεια της anti-Xa δραστηριότητας στο πλάσμα καθώς επίσης και της anti-IIa δραστηριότητας στο συνιστώμενο δοσολογικό εύρος μετά την εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση όπως και μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της anti-Xa και anti-IIa δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με επικυρωμένες αμιδολυτικές μεθόδους με ειδικά υποστρώματα και ένα βαθμονομημένο πρότυπο της ενοξαπαρίνης έναντι του διεθνούς πρότυπου για XMBH (NIBSC).

- *Βιοδιαθεσιμότητα και απορρόφηση*

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης μετά από υποδόρια χορήγηση με βάση την anti-Xa δραστηριότητα είναι σχεδόν 100%. Σε υγιείς εθελοντές ο όγκος της ένεσης και η συγκέντρωση της δόσης πάνω από το εύρος των 10.000 έως 20.000 anti-Xa IU/ml (100 έως 200 mg/ml) δεν επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Η μέση μέγιστη τιμή της anti-Xa δραστηριότητας στο πλάσμα παρατηρείται 3 έως 5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση και προσεγγίζει περίπου τις 0,2, 0,4, 1,0 και 1,3 anti-Xa IU/ml μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 2.000, 4.000 anti-Xa IU, 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) και 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) δόσεων, αντιστοίχως.

Μία ενδοφλέβια bolus εφάπαξ χορήγηση 30 mg ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια χορήγηση 1 mg/kg κάθε 12 ώρες έδωσε αρχικά μέγιστα anti-Xa επίπεδα 1,16 IU/ml (n=16), καθώς και μέση έκθεση που αντιστοιχούσε σε 88% των επιπέδων σταθεροποιημένης κατάστασης. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται κατά τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας.

Φαίνεται ότι η φαρμακοκινητική της ενοξαπαρίνης είναι γραμμική ως προς τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα. Η μεταβλητότητα που παρουσιάζεται μεταξύ των ασθενών είναι χαμηλή. Μετά την υποδόρια χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων των 4.000 anti-Xa IU (40 mg) άπαξ ημερησίως όπως και 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) άπαξ ημερησίως σε υγιείς εθελοντές, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται τη 2η ημέρα με κατά μέσο όρο ρυθμό έκθεσης 15% περίπου υψηλότερο εκείνου που παρουσιάζεται μετά την εφάπαξ δόση. Τα επίπεδα της δραστηριότητας της ενοξαπαρίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση προβλέπονται ικανοποιητικά από τη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης. Μετά την επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές ημερησίως η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται την 3η-4η ημέρα με μέση έκθεση περίπου 65% υψηλότερη εκείνης που παρατηρείται μετά την εφάπαξ δόση, ενώ οι μέσες μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις είναι 1,2 και 0,52 IU/ml, αντίστοιχα. Βασίζόμενοι στη φαρμακοκινητική της νατριούχου ενοξαπαρίνης, αυτή η διαφορά στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι αναμενόμενη και εντός του θεραπευτικού εύρους.

Μετά την υποδόρια χορήγηση η anti-IIa δραστηριότητα στο πλάσμα είναι περίπου 10 φορές μικρότερη από ό,τι η anti-Xa δραστηριότητα. Η μέση μέγιστη anti-IIa δραστηριότητα παρατηρείται περίπου 3-4 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση και ανέρχεται στα 0,13 IU/ml και 0,19 IU/ml, μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση 100 anti-Xa IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές ημερησίως και 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) εφάπαξ ημερησίως, αντίστοιχα.

- *Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής για την anti-Xa δραστηριότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι περίπου 5 λίτρα και βρίσκεται πολύ κοντά στον όγκο του αίματος.

- *Μεταβολισμός και απομάκρυνση*

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι ουσία χαμηλής κάθαρσης με μέση anti-Xa κάθαρση στο πλάσμα 0,74 l/ώρα μετά την ενδοφλέβια έγχυση, διάρκειας 6 ωρών, 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg).

Η αποβολή παρουσιάζεται μονοφασική, ενώ ο χρόνος ημιζωής ανέρχεται σε 4 ώρες περίπου μετά την

εφάπαξ υποδόρια δόση και σε 7 ώρες περίπου με τις επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ με αποσουλφυδριλίωση και/ή αποπολυμερισμό προς χαμηλότερου μοριακού βάρους κλάσματα, τα οποία διαθέτουν αρκετά ελαττωμένη βιολογική δραστηριότητα. Η νεφρική κάθαρση των ενεργών κλασμάτων αντιπροσωπεύει το 10% περίπου της χορηγηθείσας δόσης ενώ η ολική νεφρική κάθαρση των ενεργών και μη ενεργών κλασμάτων αντιπροσωπεύει το 40% της δόσης.

β. Χαρακτηριστικά σε ειδικές κατηγορίες πληθυσμού

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν μετά την ανάλυση πληθυσμού ως προς τη φαρμακοκινητική, το φαρμακοκινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν διαφέρει σε ηλικιωμένα άτομα συγκρινόμενο με εκείνο των νεότερων ατόμων εφόσον είναι φυσιολογική η νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, επειδή είναι γνωστό ότι η νεφρική λειτουργία μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ελαττωμένη αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παραγράφους 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» – Προφυλάξεις: Αιμορραγία σε ηλικιωμένους, 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» – Ηλικιωμένοι και 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» – Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας).

Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας

Παρατηρήθηκε γραμμική σχέση μεταξύ της anti-Xa κάθαρσης στο πλάσμα και της κάθαρσης της κρεατινίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, γεγονός το οποίο καταδεικνύει μειωμένη κάθαρση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η anti-Xa έκθεση που αντιπροσωπεύεται από την AUC, σε σταθεροποιημένη κατάσταση, είναι οριακά αυξημένη σε ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/λεπτό) και μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/λεπτό) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες χορηγήσεις 4.000 anti-Xa IU (40 mg) εφάπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό), η AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε σημαντικά, κατά μέσο όρο 65% μετά τις επαναλαμβανόμενες υποδόριες χορηγήσεις δόσεων 4.000 anti-Xa IU (40 mg) άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» – Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας και 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» – Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας).

Σωματικό βάρος

Μετά την επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση 150 anti-Xa IU/kg (1,5 mg/kg) άπαξ ημερησίως, η μέση AUC της anti-Xa δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη, στη σταθεροποιημένη κατάσταση, σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (δείκτης μάζας σώματος 30-48 kg/m²) συγκρινόμενη με εκείνη των μη παχύσαρκων μαρτύρων, ενώ η A_{max} δεν παρουσιάζεται αυξημένη. Σε παχύσαρκα άτομα μετά την υποδόρια χορήγηση παρουσιάζεται χαμηλότερη κάθαρση, προσαρμοζόμενη στο σωματικό βάρος.

Όταν χορηγήθηκε δόση η οποία δεν είχε προσαρμοσθεί στο σωματικό βάρος, βρέθηκε μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση των 4.000 anti-Xa IU (40 mg) ότι η anti-Xa έκθεση είναι 52% υψηλότερη σε γυναίκες χαμηλού σωματικού βάρους (<45 kg) και 27% υψηλότερη σε άνδρες με χαμηλό βάρος σώματος (<57 kg) σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων με φυσιολογικό σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» – Προφυλάξεις: Χαμηλό σωματικό βάρος).

Αιμοκάθαρση

Σε μία μελέτη, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 25 ή 50 anti-Xa IU/kg (0,25 ή 0,50 mg/kg), ο ρυθμός αποβολής φάνηκε ότι ήταν ανάλογος, ενώ η AUC ήταν 2πλάσια έναντι εκείνης της ομάδας μαρτύρων.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Καμιά φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της ενοξαπαρίνης και των θρομβολυτικών κατά τη συγχορήγηση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα ασφάλειας

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμιά μακροχρόνια μελέτη σε πειραματόζωα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού της ενοξαπαρίνης.

Η ενοξαπαρίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε *in vitro* δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων της δοκιμασίας Ames, της δοκιμασίας φαινοτυπικής αναστροφής σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών, και της δοκιμασίας χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, καθώς και της *in vivo* δοκιμασίας χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε μυελό των οστών αρουραίων.

Η ενοξαπαρίνη βρέθηκε ότι δεν έχει καμιά επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων με υποδορίως χορηγούμενες δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα. Έχουν διεξαχθεί μελέτες τερατογένεσης σε εγκύους αρουραίους και κονίκλους σε υποδορίως χορηγούμενες δόσεις ενοξαπαρίνης έως και 30 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξε καμιά ένδειξη τερατογόνου επίδρασης ή εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στην ενοξαπαρίνη.

Εκτός από τις αντιπηκτικές επιδράσεις της ενοξαπαρίνης, δεν υπήρξε ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών σε δόση 15 mg/kg/ημέρα στις μελέτες υποδόριας τοξικότητας διάρκειας 13 εβδομάδων τόσο σε αρουραίους όσο και σε σκύλους, ούτε και σε δόση 10 mg/kg/ημέρα στις μελέτες υποδόριας και ενδοφλέβιας τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων τόσο σε αρουραίους όσο και σε πιθήκους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προγεμισμένη σύριγγα:

Υδωρ για ενέσιμα

Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων:

Βενζυλική αλκοόλη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Υποδόρια ένεση:

Να μην αναμιγνύεται με άλλα προϊόντα.

Ένδειξη μόνο για ενδοφλέβια (εφάπαξ) ένεση (για οξύ STEMI):

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9% ή δεξτρώζης 5% σε ύδωρ.

6.3 Διάρκεια ζωής

Προγεμισμένη σύριγγα

CLEXANE 2.000 anti-Xa IU/0,2 ml 36 μήνες

CLEXANE 4.000 anti-Xa IU/0,4 ml 36 μήνες

CLEXANE 6.000 anti-Xa IU/0,6 ml 36 μήνες

CLEXANE 8.000 anti-Xa IU/0,8 ml 36 μήνες

Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

CLEXANE 30.000 anti-Xa IU/3,0 ml 24 μήνες

Προγεμισμένη σύριγγα

CLEXANE 12.000 anti-Xa IU/0,8 ml 24 μήνες

CLEXANE 15.000 anti-Xa IU/1,0 ml 24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Μην καταψύχετε τις προγεμισμένες σύριγγες.

Μη φυλάσσετε τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη για περισσότερο από 28 ημέρες μετά την πρώτη χρήση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα

CLEXANE 2.000 anti-Xa IU/0,2 ml	Κουτί που περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες των 0,2 ml σε συσκευασία κυψέλης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
CLEXANE 4.000 anti-Xa IU/0,4 ml	Κουτί που περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες των 0,4 ml σε συσκευασία κυψέλης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
CLEXANE 6.000 anti-Xa IU/0,6 ml	Κουτί που περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες ή 10 προγεμισμένες σύριγγες των 0,6 ml σε συσκευασία κυψέλης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
CLEXANE 8.000 anti-Xa IU/0,8 ml	Κουτί που περιέχει 2 προγεμισμένες σύριγγες των 0,8 ml σε συσκευασία κυψέλης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

CLEXANE 30.000 anti-Xa IU/3,0 ml	Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων των 3 ml και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
----------------------------------	--

Προγεμισμένη σύριγγα

CLEXANE 12.000 anti-Xa IU/0,8 ml	Κουτί που περιέχει 10 προγεμισμένες σύριγγες των 0,8 ml σε συσκευασία κυψέλης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
CLEXANE 15.000 anti-Xa IU/1,0 ml	Κουτί που περιέχει 10 προγεμισμένες σύριγγες του 1 ml σε συσκευασία κυψέλης και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Η προγεμισμένη σύριγγα που διατίθεται είναι έτοιμη για άμεση χρήση.

Κατά την περίπτωση χρήσης φυσιγγίων ή φιαλιδίων με νατριούχο ενοξαπαρίνη, ο όγκος που πρόκειται να ενεθεί θα πρέπει να μετράται με ακρίβεια χρησιμοποιώντας βαθμονομημένη σύριγγα στην οποία θα βρίσκεται προσαρμοσμένη βελόνα κατάλληλη για υποδόρια χορήγηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventisAEBE

Λεωφ. Συγγρού 348
Κτήριο Α΄
176 74 Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CLEXANE 2.000 anti-Xa IU/0,2 ml (20 mg/0,2 ml):	9624/08.02.2011
CLEXANE 4.000 anti-Xa IU/0,4 ml (40 mg/0,4 ml):	9625/08.02.2011

<i>CLEXANE 6.000 anti-Xa IU/0,6 ml (60 mg/0,6 ml):</i>	9627/08.02.2011
<i>CLEXANE 8.000 anti-Xa IU/0,8 ml (80 mg/0,8 ml):</i>	9628/08.02.2011
<i>CLEXANE 30.000 anti-Xa IU/3,0 ml (300 mg/3 ml):</i>	9630/08.02.2011
<i>CLEXANE 12.000 anti-Xa IU/0,8 ml (120 mg/0,8 ml):</i>	9635/08.02.2011
<i>CLEXANE 15.000 anti-Xa IU/1,0 ml (150 mg/1 ml):</i>	9636/12.11.2003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- Ημερομηνία πρώτης άδειας:

<i>CLEXANE 2.000 anti-Xa IU/0,2 ml (20 mg/0,2 ml):</i>	19.10.1988
<i>CLEXANE 4.000 anti-Xa IU/0,4 ml (40 mg/0,4 ml):</i>	19.10.1988
<i>CLEXANE 6.000 anti-Xa IU/0,6 ml (60 mg/0,6 ml):</i>	26.10.1993
<i>CLEXANE 8.000 anti-Xa IU/0,8 ml (80 mg/0,8 ml):</i>	26.10.1993
<i>CLEXANE 30.000 anti-Xa IU/3,0 ml (300 mg/3 ml):</i>	15.05.2001
<i>CLEXANE 12.000 anti-Xa IU/0,8 ml (120 mg/0,8 ml):</i>	12.11.2003
<i>CLEXANE 15.000 anti-Xa IU/1,0 ml (150 mg/1 ml):</i>	12.11.2003

- Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:

<i>CLEXANE 2.000 anti-Xa IU/0,2 ml (20 mg/0,2 ml):</i>	20.02.2008
<i>CLEXANE 4.000 anti-Xa IU/0,4 ml (40 mg/0,4 ml):</i>	20.02.2008
<i>CLEXANE 6.000 anti-Xa IU/0,6 ml (60 mg/0,6 ml):</i>	20.02.2008
<i>CLEXANE 8.000 anti-Xa IU/0,8 ml (80 mg/0,8 ml):</i>	20.02.2008
<i>CLEXANE 30.000 anti-Xa IU/3,0 ml (300 mg/3 ml):</i>	20.02.2008
<i>CLEXANE 12.000 anti-Xa IU/0,8 ml (120 mg/0,8 ml):</i>	12.11.2003
<i>CLEXANE 15.000 anti-Xa IU/1,0 ml (150 mg/1 ml):</i>	12.11.2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08.02.2011