CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neoparin Forte, 12 000 j.m. (120 mg)/0,8 ml, roztwór do wstrzykiwań
Neoparin Forte, 15 000 j.m. (150 mg)/1 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

12 000 j.m. (120 mg) /0,8 ml
Każda ampułko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową *(Enoxaparinum natricum)* w ilości odpowiadającej 12 000 j.m. aktywności anty-Xa (co odpowiada 120 mg) w 0,8 ml wody do wstrzykiwań.

15 000 j.m. (150 mg) /1 ml
Każda ampułko-strzykawka zawiera enoksaparynę sodową *(Enoxaparinum natricum)* w ilości odpowiadającej 15 000 j.m. aktywności anty-Xa (co odpowiada 150 mg) w 1,0 ml wody do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Enoksaparyna sodowa jest substancją biologiczną otrzymywaną w wyniku zasadowej depolimeryzacji estru benzylowego heparyny pochodzącej z błony śluzowej jelit świń.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Neoparin Forte jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w:
- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej.
- Zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego.
- Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie ich nawrotom u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową.
- Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
- Ostrym zespole wieńcowym:
  - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym.

– Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka
Indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów można oszacować na podstawie zwalidowanego modelu stratyfikacji ryzyka.

- U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (*sc*.). Wykazano, że przedoperacyjne rozpoczęcie (2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym) podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) jest skuteczne i bezpieczne w zabiegach chirurgicznych związanych z umiarkowanym ryzykiem.
  U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka stosowanie enoksaparyny sodowej należy kontynuować przez co najmniej 7–10 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. przywrócenia mobilności). Profilaktykę należy kontynuować dopóki występuje istotne ograniczenie sprawności ruchowej pacjenta.
- U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym podawanie najlepiej rozpocząć 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli istnieje potrzeba rozpoczęcia profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej wcześniej niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym (np. u pacjenta z grupy wysokiego ryzyka oczekującego na zabieg chirurgii ortopedycznej), ostatnie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 12 godzin przed zabiegiem chirurgicznym i należy ponownie rozpocząć podawanie produktu 12 godzin po zabiegu.
  – W przypadku pacjentów, którzy przeszli duży zabieg chirurgii ortopedycznej, zaleca się zastosowanie przedłużonej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej (ŻChZZ) trwającej do 5 tygodni.
  – W przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), u których wykonano zabieg chirurgiczny w obrębie jamy brzusznej lub miednicy z powodu choroby nowotworowej, zaleca się przedłużoną profilaktykę ŻChZZ przez 4 tygodnie.

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych
Zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.
Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej przepisuje się na co najmniej 6 do 14 dni, niezależnie od stanu pacjenta (np. mobilności). Nie określono korzyści ze stosowania leczenia przez czas dłuższy niż 14 dni.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej
Enoksaparyna sodowa może być podawana podskórnie zarówno raz na dobę w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) jak i dwa razy na dobę w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.).
Lekarz powinien wybrać schemat w oparciu o indywidualną ocenę, w tym ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Schemat dawkowania 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę należy stosować u pacjentów bez powikłań, z niskim ryzykiem nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Schemat dawkowania 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę należy stosować u wszystkich innych pacjentów, np. u osób z otyłością, z objawową zatorowością płucną, chorobą nowotworową, z nawrotową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub z zakrzepicą proksymalną (żyły biodrowej).

Leczenie enoksaparyną sodową przepisuje się średnio na okres 10 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe (patrz „Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe” na końcu punktu 4.2).

Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej i zapobieganie ich nawrotom u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową
W przedłużonym leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu ich nawrotom u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, lekarz powinien dokładnie ocenić indywidualne ryzyko zakrzepowo-zatorowe i ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjenta.

Zalecana dawka to 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podawana dwa razy na dobę we wstrzyknięciach podskórnych przez 5 do 10 dni, a następnie 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym podawana do 6 miesięcy. Korzyści z przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego należy ponownie ocenić po 6 miesiącach leczenia.

Zapobieganie tworzeniu się skrzepów podczas hemodializy
Zalecana dawka wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej.
U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia dawkę należy zmniejszyć do 50 j.m./kg mc. (0,5 mg/kg mc.) w przypadku stosowania podwójnego dostępu naczyniowego lub do 75 j.m./kg mc.(0,75 mg/kg mc.), jeśli dostęp naczyniowy jest pojedynczy.

Podczas hemodializy enoksaparynę sodową należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego na początku sesji dializy. Efekt takiej dawki jest zazwyczaj wystarczający na 4-godzinną sesję; jednak w przypadku zaobserwowania pierścieni fibrynowych, na przykład po dłuższej niż zwykle sesji dializy, można podać dodatkową dawkę od 50 j.m. do 100 j.m./kg mc. (od 0,5 do 1 mg/kg mc.).

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce lub leczeniu poddawanych sesjom hemodializy.

Ostry zespół wieńcowy: leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
- W leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej wynosi 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin we wstrzyknięciu podskórnym w skojarzeniu z terapią przeciwpłytkową. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni, a następnie do czasu ustabilizowania się stanu klinicznego pacjenta. Zwykle leczenie trwa od 2 do 8 dni.
  Zaleca się także podawanie kwasu acetylosalicylowego u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w początkowej nasycającej dawce doustnej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej kwasu acetylosalicylowego), a następnie w dawce podtrzymującej 75-325 mg/dobę przez długi czas, niezależnie od strategii leczenia.
- W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST zalecana dawka enoksaparyny sodowej to 3000 j.m. (30 mg) w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*iv.*; bolus) w połączeniu z dawką podskórną 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.), a następnie należy podawać podskórnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin (maksymalnie 10 000 j.m. (100 mg) w przypadku każdej z pierwszych dwóch dawek podskórnych). Jednocześnie należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwpłytkowe, takie jak podawany doustnie kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg do 325 mg raz na dobę), o ile nie występują przeciwwskazania do takiego leczenia. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 8 dni lub do czasu wypisu ze szpitala, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Podczas jednoczesnego stosowania z leczeniem trombolitycznym (o swoistym działaniu na fibrynę lub bez swoistego działania na fibrynę), enoksaparynę sodową należy podać w okresie od 15 minut przed do 30 minut po rozpoczęciu leczenia fibrynolitycznego.

- Dawkowanie u pacjentów w wieku ≥75 lat przedstawiono w punkcie „Pacjenci w podeszłym wieku”.
- W przypadku pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę enoksaparyny sodowej podano podskórnie mniej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas nie jest konieczne podawanie dodatkowych dawek. Jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy podać enoksaparynę sodową w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku
We wszystkich wskazaniach z wyjątkiem zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST nie jest konieczne zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, chyba że występują zaburzenia czynności nerek (patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4).
W leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat) nie należy stosować początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus). Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć od dawki 75 j.m./kg mc.(0,75 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin (maksymalnie 7500 j.m. (75 mg) podskórnie w odniesieniu do pierwszych dwóch dawek, a następnie 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) podskórnie w odniesieniu do pozostałych dawek). Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek – patrz poniżej „Zaburzenia czynności nerek” oraz punkt 4.4.

Zaburzenia czynności wątroby
Dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkty 5.1 i 5.2) i należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawania skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Tabela dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-30 ml/min):

Wskazanie	Schemat dawkowania
Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej	2000 j.m. (20 mg) podskórnie raz na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie raz na dobę

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku poniżej 75 lat)	1 x 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) plus 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny
Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (u pacjentów w wieku powyżej 75 lat)	Bez początkowego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie, a następnie 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) masy ciała podskórnie co 24 godziny

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek nie mają zastosowania we wskazaniu związanym z hemodializami.

- Umiarkowane i łagodne zaburzenia czynności nerek

Choć nie zaleca się modyfikowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50−80 ml/min), zaleca się uważne monitorowanie kliniczne takich pacjentów.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Neoparin Forte nie należy podawać domięśniowo.

- W profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach chirurgicznych, leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, przedłużonym leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST enoksaparynę sodową należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.
- W świeżym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
- W zapobieganiu tworzenia się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy lek należy podać do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Jednorazowa ampułko-strzykawka jest gotowa do bezpośredniego użycia.

W przypadku używania ampułek lub fiolek wielodawkowych zaleca się używanie strzykawki tuberkulinowej lub jej odpowiednika w celu zapewnienia pobrania odpowiedniej objętości leku.

- Technika wstrzyknięcia podskórnego:

Wstrzyknięcie najlepiej wykonać wtedy, gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej. Enoksaparynę sodową podaje się w głębokich wstrzyknięciach podskórnych.

W przypadku używania ampułko-strzykawek nie należy usuwać pęcherzyka powietrza ze strzykawki przed wstrzyknięciem, gdyż może to spowodować zmniejszenie podanej dawki. Jeśli wymagane jest dostosowanie ilości leku do wstrzyknięcia według masy ciała pacjenta, wówczas należy użyć ampułko-strzykawek z podziałką w celu uzyskania wymaganej objętości poprzez usunięcie nadmiaru roztworu przed wstrzyknięciem. Należy pamiętać, że w niektórych przypadkach nie jest możliwe uzyskanie dokładnej dawki ze względu na dokładność podziałki na strzykawce – w takim przypadku należy zaokrąglić objętość do najbliższej podziałki.

Produkt leczniczy należy podawać na przemian w lewą lub prawą przednio-boczną lub tylno-boczną część powłok brzusznych.

Całą długość igły należy wprowadzić pionowo w fałd skóry powstały po delikatnym uchwyceniu jej kciukiem i palcem wskazującym. Nie należy uwalniać fałdu skóry przed zakończeniem wstrzykiwania. Po podaniu produktu leczniczego nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga dotycząca ampułko-strzykawek wyposażonych w automatyczny system bezpieczeństwa: System bezpieczeństwa jest uruchamiany po zakończeniu wstrzyknięcia (patrz instrukcje przedstawione w punkcie 6.6).

W przypadku samodzielnego podawania leku przez pacjenta należy zalecić mu przestrzeganie instrukcji przedstawionych w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku.

- Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):

W świeżym zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST leczenie należy rozpocząć od pojedynczego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus), po którym należy niezwłocznie wykonać wstrzyknięcie podskórne.
Do wstrzykiwań dożylnych można używać zarówno fiolek wielodawkowych jak i ampułko-strzykawek.
Enoksaparynę sodową należy podawać przez linię dożylną. Produktu leczniczego nie wolno mieszać ani podawać z innymi produktami leczniczymi. W celu uniknięcia ewentualnego mieszania enoksaparyny sodowej z innymi produktami leczniczymi, dostęp żylny należy przepłukać odpowiednią objętością soli fizjologicznej lub roztworu dekstrozy przed wykonaniem i po wykonaniu szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej, w celu oczyszczenia miejsca wprowadzania produktu leczniczego. Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy.

  - Wstępne szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) 3000 j.m. (30 mg)

W celu wykonania wstępnego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) enoksaparyny sodowej w dawce 3000 j.m. (30 mg) przy użyciu ampułko-strzykawki z podziałką należy usunąć nadmiar objętości, tak aby w strzykawce pozostała tylko objętość odpowiadająca 3000 j.m. (30 mg). Dawkę 3000 j.m. (30 mg) można wówczas wstrzyknąć bezpośrednio do linii dożylnej.

  - Dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) w przypadku wykonywania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu

W przypadku pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu, wówczas należy wykonać dodatkowe szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) w dawce 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.).

W celu zapewnienia dokładności podania niewielkiej objętości produktu, zaleca się rozcieńczenie leku do 300 j.m./ml (3 mg/ml).
Pobrać wymaganą objętość rozcieńczonego roztworu za pomocą strzykawki w celu podania produktu do linii dożylnej.

Po wykonaniu rozcieńczenia objętość przeznaczoną do wstrzyknięcia można obliczyć przy użyciu następującego wzoru: [objętość rozcieńczonego roztworu (ml) = masa ciała pacjenta (kg) x 0,1] lub w oparciu o poniższą tabelę. Zaleca się, aby przygotować rozcieńczony roztwór bezpośrednio przed użyciem.

Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia przez linię dożylną po wykonaniu rozcieńczenia do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml.

Masa ciała	Wymagana dawka 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.)		Objętość przeznaczona do wstrzyknięcia po rozcieńczeniu do docelowego stężenia 300 j.m. (3 mg) /ml
[kg]	**j.m.**	**[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

- Wstrzyknięcie do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego:

W celu zapobiegania tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy, enoksaparynę podaje się we wstrzyknięciu do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego.

Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na doustne leki przeciwzakrzepowe

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA)*

Należy zintensyfikować kontrolę kliniczną i badania laboratoryjne [czas protrombinowy wyrażony jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)] w celu monitorowania działania VKA. Ponieważ występuje pewien odstęp czasu, zanim VKA osiągnie swoje maksymalne działanie, leczenie enoksaparyną sodową należy kontynuować w stałej dawce tak długo, jak będzie to konieczne, w celu utrzymania wartości INR w zalecanym zakresie terapeutycznym dla danego wskazania w dwóch kolejnych testach.
W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują VKA, należy odstawić VKA i podać pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej, gdy poziom INR zmniejszy się poniżej zakresu terapeutycznego.

- *Zmiana leczenia enoksaparyną sodową na bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. direct oral anticoagulants, DOAC)*

W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących enoksaparynę sodową należy odstawić enoksaparynę sodową i rozpocząć podawanie DOAC 0 do 2 godzin przed zaplanowaną godziną podania następnej dawki enoksaparyny sodowej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego DOAC.

W przypadku pacjentów, którzy aktualnie przyjmują DOAC, pierwszą dawkę enoksaparyny sodowej należy podać w zaplanowanym czasie przyjęcia następnej dawki DOAC.

Podanie w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, zalecane jest uważne monitorowanie neurologiczne ze względu na ryzyko powstawania krwiaków okołordzeniowych (patrz punkt 4.4).

- *Dawki stosowane w profilaktyce*

Należy zachować odstęp co najmniej 12 godzin bez wykonywania wkłuć pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika.
W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący co najmniej 12 godzin przed usunięciem cewnika.
U pacjentów z klirensem kreatyniny 15–30 ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 24 godzin.
Rozpoczęcie podawania enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) 2 godziny przed operacją nie jest właściwe w przypadku znieczulenia podpajęczynówkowego.

- *Dawki stosowane w leczeniu*

Należy zachować odstęp co najmniej 24 godzin bez wykonywania wkłuć pomiędzy ostatnim wstrzyknięciem enoksaparyny sodowej w dawkach profilaktycznych i wkłuciem igły lub założeniem cewnika (patrz też punkt 4.3).
W przypadku technik ciągłego podawania leków należy zastosować podobny odstęp czasu wynoszący 24 godziny przed usunięciem cewnika.
U pacjentów z klirensem kreatyniny 15–30 ml/min należy rozważyć dwukrotne wydłużenie odstępu czasu do wykonania wkłucia/założenia lub usunięcia cewnika – do co najmniej 48 godzin.
U pacjentów otrzymujących dwie dawki w ciągu doby (tj. 75 j.m./kg mc. (0,75 mg/kg mc.) dwa razy na dobę lub 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) należy pominąć drugą dawkę enoksaparyny sodowej aby uzyskać odpowiedni odstęp czasu przed założeniem lub usunięciem cewnika.
W tych punktach czasowych nadal wykrywa się poziom aktywności anty-Xa, a zalecane opóźnienia nie gwarantują uniknięcia powstania krwiaka okołordzeniowego.
Podobnie należy też rozważyć niestosowanie enoksaparyny sodowej przez co najmniej 4 godziny po wykonaniu nakłucia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub po usunięciu cewnika.
Opóźnienie to powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem zarówno ryzyka zakrzepicy, jak i ryzyka krwawienia w związku z zabiegiem oraz występujących u pacjenta czynników ryzyka.

4.3 Przeciwwskazania

Enoksaparyna sodowa jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na enoksaparynę sodową, heparynę lub ich pochodne, w tym inne heparyny drobnocząsteczkowe (ang. *Low molecular weight heparins,* LMWH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) w okresie ostatnich 100 dni lub obecność przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.4).
- Aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem oraz ze stanami medycznymi związanymi z wysokim ryzykiem krwawienia, w tym niedawno przebyty udar krwotoczny, owrzodzenie żołądka lub jelit, obecność nowotworu złośliwego obarczonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyta operacja mózgu, rdzenia kręgowego lub oka, rozpoznanie lub podejrzenie żylaków przełyku, nieprawidłowości anatomiczne w układzie tętniczo-żylnym, tętniaki

naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Znieczuleniem podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym bądź znieczuleniem miejscowym, gdy enoksaparynę sodową stosowano w leczeniu w okresie ostatnich 24 godzin (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Ogólne*

Nie należy stosować enoksaparyny sodowej zamiennie z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi (z prostym zastąpieniem liczby jednostek). Te produkty lecznicze różnią się procesem wytwarzania, masą cząsteczkową, swoistą aktywnością anty-Xa oraz anty-IIa, jednostkami, dawkowaniem, a także skutecznością kliniczną oraz bezpieczeństwem. To z kolei powoduje różnice w farmakokinetyce i związane jest z aktywnością biologiczną (np. aktywność przeciwtrombinowa oraz interakcje z płytkami krwi). Dlatego też wymagana jest szczególna uwaga i zapewnienie zgodności z instrukcjami stosowania specyficznymi dla każdego z produktów leczniczych.

- *Małopłytkowość poheparynowa (HIT) w wywiadzie (>100 dni)*

Stosowanie enoksaparyny sodowej jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie immunologiczną małopłytkowością poheparynową w okresie ostatnich 100 dni lub z obecnością przeciwciał krążących (patrz też punkt 4.3). Przeciwciała krążące mogą utrzymywać się kilka lat. Enoksaparynę sodową należy stosować z zachowaniem daleko posuniętej ostrożności u pacjentów z małopłytkowością poheparynową w wywiadzie (>100 dni) bez przeciwciał krążących. Decyzję o zastosowaniu enoksaparyny sodowej w takim przypadku można podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu alternatywnych metod leczenia bez stosowania heparyny (np. soli sodowej danaparoidu lub lepirudyny).

- *Monitorowanie liczby płytek krwi*

U pacjentów z chorobą nowotworową i z liczbą płytek krwi poniżej 80 G/l, leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku; jednocześnie zaleca się uważne monitorowanie tych pacjentów.

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych istnieje ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej przez heparynę z udziałem przeciwciał. Małopłytkowość występuje zazwyczaj pomiędzy 5. i 21. dniem od rozpoczęcia leczenia enoksaparyną sodową.
Ryzyko wystąpienia małopłytkowości poheparynowej jest wyższe w przypadku pacjentów po operacjach, głównie po zabiegach kardiochirurgicznych, a także u pacjentów z chorobami nowotworowymi.
Dlatego zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową, a następnie regularne wykonywanie takiego oznaczenia w trakcie leczenia.
W razie wystąpienia objawów klinicznych sugerujących małopłytkowość poheparynową (jakiegokolwiek nowego epizodu tętniczej i (lub) żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jakiejkolwiek bolesnej zmiany skórnej w miejscu wstrzyknięcia, jakiejkolwiek reakcji alergicznej lub anafilaktoidalnej podczas leczenia) należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Pacjenci muszą mieć świadomość tego, że objawy takie mogą wystąpić oraz że powinni wówczas poinformować o tym swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.
W praktyce w przypadku zaobserwowania potwierdzonego istotnego obniżenia liczby płytek krwi (o 30% do 50% wartości początkowej) leczenie enoksaparyną sodową należy natychmiast przerwać i należy zastosować u pacjenta inne leczenie przeciwzakrzepowe bez stosowania heparyny.

- *Krwotok*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie może wystąpić w dowolnej lokalizacji. W przypadku wystąpienia krwawienia należy zbadać miejsce krwotoku i wdrożyć odpowiednie leczenie.
Enoksaparynę sodową, tak jak w przypadku każdej innej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować ostrożnie w sytuacjach zwiększonego ryzyka krwawienia, takich jak:

- zaburzenia hemostazy,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie,
- niedawno przebyty udar niedokrwienny,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- niedawno stwierdzona retinopatia cukrzycowa,
- przebyte zabiegi neurochirurgiczne lub okulistyczne,
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na hemostazę (patrz punkt 4.5).

- *Badania laboratoryjne*

W dawkach stosowanych w przypadku profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na czas krwawienia ani na ogólne parametry krzepnięcia krwi, a także nie wpływa na agregację płytek krwi ani na wiązanie fibrynogenu z płytkami.
W przypadku stosowania wyższych dawek może wystąpić wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) oraz czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT). Wydłużenie czasu aPTT i ACT nie jest skorelowane liniowo ze zwiększeniem aktywności przeciwzakrzepowej enoksaparyny sodowej, dlatego pomiary tych parametrów nie stanowią odpowiedniego ani wiarygodnego sposobu monitorowania aktywności enoksaparyny sodowej.

- *Znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe*

Nie należy wykonywać znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego ani nakłucia lędźwiowego w okresie 24 godzin po podaniu enoksaparyny sodowej w dawkach terapeutycznych (patrz też punkt 4.3).
Odnotowano przypadki krwiaków okołordzeniowych w przypadku jednoczesnego stosowania enoksaparyny sodowej i wykonania zabiegu znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego, skutkujących długotrwałym lub trwałym porażeniem. Takie powikłania występują rzadko podczas stosowania enoksaparyny sodowej w dawkach 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę lub mniejszych. Ryzyko takich powikłań zwiększa się w przypadku: używania po operacji stałych cewników zewnątrzoponowych, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych wpływających na hemostazę, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), pourazowych uszkodzeń lub wielokrotnie stosowanych znieczuleń podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego lub u pacjentów po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa w wywiadzie lub z deformacjami kręgosłupa.

W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem enoksaparyny sodowej i znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy uwzględnić właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby wprowadzanie lub usuwanie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie podpajęczynówkowe wykonywać w czasie, gdy działanie przeciwzakrzepowe enoksaparyny sodowej jest słabe; jednak dokładny czas potrzebny do osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest znany. W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny 15-30 ml/minutę niezbędne są dodatkowe środki ostrożności, ponieważ eliminacja enoksaparyny sodowej jest wówczas wydłużona (patrz punkt 4.2).

Jeżeli lekarz zdecyduje o podaniu leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego bądź nakłucia lędźwiowego, należy prowadzić ścisłe monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych deficytów neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, niedobory czuciowe i ruchowe (drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych), zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Jeśli na podstawie objawów przedmiotowych lub podmiotowych podejrzewa się wystąpienie krwiaka okołordzeniowego, niezbędne jest wykonanie natychmiastowej diagnostyki i podjęcie leczenia,

włącznie z rozważeniem dekompresji rdzenia kręgowego, pomimo iż leczenie takie może nie zapobiec następstwom neurologicznym oraz może nie odwrócić takich następstw.

- *Martwica skóry, zapalenie naczyń krwionośnych skóry*

Podczas stosowania heparyn drobnocząsteczkowych obserwowano przypadki martwicy skóry i zapalenia naczyń krwionośnych skóry; w razie wystąpienia takich zaburzeń leczenie należy niezwłocznie przerwać.

- *Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej*

W celu zminimalizowania ryzyka krwawienia po zabiegach chirurgicznych w obrębie naczyń krwionośnych należy ściśle przestrzegać zalecanych odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek enoksaparyny sodowej w trakcie leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST oraz świeżym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Ważne jest uzyskanie hemostazy w miejscu nakłucia po przezskórnej interwencji wieńcowej. W przypadku stosowania urządzenia do zamykania można natychmiast usunąć koszulkę naczyniową. Jeżeli stosuje się metodę ucisku ręcznego, należy usunąć koszulkę naczyniową w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu drogą dożylną lub podskórną ostatniej dawki enoksaparyny sodowej. Jeżeli kontynuowanie leczenia enoksaparyną jest konieczne, następną planowaną dawkę należy podać nie wcześniej niż 6 do 8 godzin po usunięciu koszulki naczyniowej. Miejsce przeprowadzenia zabiegu należy obserwować w celu wykrycia występowania objawów krwawienia lub tworzenia się krwiaka.

- *Ostre zakaźne zapalenie wsierdzia*

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania heparyny u pacjentów z ostrym zakaźnym zapaleniem wsierdzia ze względu na ryzyko wystąpienia krwotoku mózgowego. Jeżeli zastosowanie leku zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, decyzję taką należy podjąć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku.

- *Sztuczne zastawki serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Notowano pojedyncze przypadki zakrzepicy zastawek u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca stosujących enoksaparynę sodową w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Różne czynniki, w tym choroba podstawowa i niewystarczające dane kliniczne, ograniczają ocenę takich przypadków. Niektóre z tych przypadków dotyczyły leczenia kobiet w ciąży, u których zakrzepica doprowadziła do zgonu matki i płodu.

- *Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających przeciwzakrzepowe właściwości enoksaparyny sodowej u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca otrzymujących enoksaparynę sodową (100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, u 2 z 8 kobiet wystąpiły zakrzepy powodujące zablokowanie zastawki i prowadzące do śmierci matki oraz płodu. Odnotowano pojedyncze doniesienia po zarejestrowaniu produktu leczniczego zawierającego enoksaparynę sodową dotyczące zakrzepicy zastawek u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca, u których stosowano ten produkt w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej. Kobiety w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca mogą być narażone na podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

- *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie obserwuje się zwiększonej tendencji do krwawień w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach profilaktycznych. U pacjentów w podeszłym wieku (zwłaszcza w wieku 80 lat i starszych) ryzyko powikłań krwotocznych może być większe w przypadku stosowania enoksaparyny w dawkach leczniczych. Zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów oraz ewentualne rozważenie zredukowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych z powodu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (patrz punkty 4.2 oraz 5.2).

- *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększenie narażenia na enoksaparynę sodową wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia krwawień. Należy prowadzić wnikliwą obserwację kliniczną tych pacjentów, jak również można rozważyć monitorowanie biologiczne poprzez oznaczanie aktywności anty-Xa (patrz punkty 4.2 oraz 5.2). Nie zaleca się stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) ze względu na brak danych dotyczących tej populacji poza zapobieganiem powstawaniu zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
Ze względu na znacznie zwiększoną ekspozycję na enoksaparynę sodową u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów podczas stosowania dawek leczniczych oraz profilaktycznych (patrz punkt 4.2).
Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30-50 ml/min) i łagodnymi (klirens kreatyniny od 50-80 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania enoksaparyny sodowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Modyfikacja dawkowania na podstawie monitorowania poziomu aktywności anty-Xa jest niemiarodajna i nie zalecana u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci o niskiej masie ciała*

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na enoksaparynę sodową po zastosowaniu profilaktycznych dawek (niemodyfikowanych względem masy ciała pacjenta) u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) i mężczyzn o niskiej masie ciała (<57 kg) co może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej tej grupy pacjentów (patrz punkt 5.2).

- *Pacjenci otyli*

Pacjenci otyli należą do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) >30 kg/m^2 pc.) nie zostało dokładnie określone i nie ma zgodności co do konieczności dostosowania dawki. Pacjentów takich należy wnikliwie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej.

- *Hiperkaliemia*

Heparyna może hamować wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy, co prowadzi do hiperkaliemii (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, występującą wcześniej kwasicą metaboliczną, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze mogące powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu krwi, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka.

- *Identyfikowalność produktu*

Heparyny drobnocząsteczkowe należą do biologicznych produktów leczniczych. W celu poprawienia możliwości zidentyfikowania pochodzenia heparyny drobnocząsteczkowej zaleca się, aby osoby z fachowego personelu medycznego odnotowywały nazwę handlową i numer serii stosowanego produktu leczniczego w dokumentacji pacjenta.

- *Ostra uogólniona osutka krostkowa*

Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) była zgłaszana z nieznaną częstością w związku z leczeniem enoksaparyną. W momencie przepisywania produktu leczniczego pacjentom, należy poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować reakcje skórne. Jeśli pojawią się oznaki i objawy sugerujące

te reakcje, enoksaparynę należy natychmiast odstawić i rozważyć alternatywne leczenie (w odpowiednich przypadkach).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- *Inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4)*

Przed rozpoczęciem leczenia enoksaparyną sodową należy odstawić produkty lecznicze, które zaburzają hemostazę, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie wskazane. Jeśli dana kombinacja jest wskazana, stosowanie enoksaparyny sodowej wymaga uważnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Są to m.in. następujące produkty lecznicze:

- Salicylany o działaniu ogólnoustrojowym, kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach przeciwzapalnych oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym ketorolak,
- Inne leki trombolityczne (np. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności:

Następujące produkty lecznicze można stosować jednocześnie z enoksaparyną sodową z zachowaniem ostrożności:

- *Inne produkty lecznicze mające wpływ na hemostazę, takie jak:*
  - Inhibitory agregacji płytek krwi, w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w dawce antyagregacyjnej (w celu ochrony serca), klopidogrel, tyklopidyna i leki z klasy antagonistów glikoproteiny IIb/IIIa wskazane w ostrym zespole wieńcowym z powodu ryzyka krwawienia,
  - Dextran 40,
  - Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym.

- *Produkty lecznicze podwyższające stężenie potasu:*

Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy, można podawać jednocześnie z enoksaparyną sodową pod warunkiem ścisłego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej (patrz punkt 5.3). Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.

Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.

Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca (patrz punkt 4.4).

W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy niezmieniona enoksaparyna przenika do mleka ludzkiego. U szczurów w okresie laktacji enoksaparyna oraz jej metabolity przenikały do mleka w bardzo małym stopniu. Wchłanianie enoksaparyny po przyjęciu doustnym jest mało prawdopodobne. Jednak, jako środek ostrożności, należy zalecić unikanie karmienia piersią w czasie stosowania produktu leczniczego Neoparin Forte.

Płodność
Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat wpływu enoksaparyny sodowej na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Enoksaparyna sodowa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Enoksaparynę sodową oceniano u ponad 15 000 pacjentów, którzy otrzymywali ten lek w badaniach klinicznych. Badania obejmowały: 1776 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich po zabiegach chirurgicznych ortopedycznych lub brzusznych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, 1169 pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki zakrzepicy żył głębokich, unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, 559 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, 1578 pacjentów otrzymujących lek w leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, a także 10 176 pacjentów otrzymujących lek w ramach leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

W trakcie tych badań, schemat dawkowania enoksaparyny sodowej różnił się w zależności od wskazania. W zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich po operacjach lub u unieruchomionych pacjentów z ostrymi schorzeniami enoksaparynę sodową stosowano w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, raz na dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową zarówno w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin jak i 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) podskórnie raz na dobę. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q stosowano dawki 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, a w badaniu klinicznym dotyczącym leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST schemat podawania enoksaparyny sodowej był następujący: 3000 j.m. (30 mg) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie 100 mg/kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były krwotoki, małopłytkowość i trombocytoza (patrz punkt 4.4 oraz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Profil bezpieczeństwa stosowania enoksaparyny sodowej w przedłużonym leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową jest podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Ostra uogólniona osutka krostkowa była zgłaszana w związku z leczeniem enoksaparyną (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego enoksaparynę sodową do obrotu (znak „*" oznacza działanie niepożądane zgłoszone w okresie po zarejestrowaniu produktu leczniczego zawierającego enoksaparynę sodową).
Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W poszczególnych klasach układów narządów zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
- Często: Krwotok, niedokrwistość związana z krwawieniem*, małopłytkowość, trombocytoza.
- Rzadko: Eozynofilia*
- Rzadko: Przypadki małopłytkowości immunoalergicznej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego
- Często: Reakcje alergiczne
- Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, w tym wstrząs*

Zaburzenia układu nerwowego
- Często: Bóle głowy*

Zaburzenia naczyniowe
- Rzadko: Krwiak okołordzeniowy* (lub krwiak w kanale kręgowym). Reakcje te skutkowały różnego stopnia deficytami neurologicznymi, w tym długotrwałym lub trwałym porażeniem (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
- Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy normy)
- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby*
- Rzadko: Cholestatyczne uszkodzenie wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
- Często: Pokrzywka, świąd, rumień
- Niezbyt często: Pęcherzowe zapalenie skóry
- Rzadko: Łysienie*
- Rzadko: Zapalenie naczyń skóry*, martwica skóry,* zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością).
  Guzki w miejscu wstrzyknięcia* (guzki zapalne, które nie były otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.
- Częstość nieznana: Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGRP).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości
- Rzadko: Osteoporoza* występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
- Często: Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak obrzęk, krwotok, reakcja nadwrażliwości, stan zapalny, guzek, ból lub odczyn)
- Niezbyt często: Miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne
- Rzadko: Hiperkaliemia* (patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Opis wybranych działań niepożądanych
Krwotoki
Obejmowały one duże krwotoki, obserwowane u nie więcej niż 4,2% pacjentów (pacjentów po zabiegach chirurgicznych). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. U pacjentów chirurgicznych powikłania krwotoczne uznawano za poważne: (1) jeśli krwotok spowodował istotne zdarzenie kliniczne lub (2) jeśli towarzyszył mu spadek poziomu hemoglobiny o ≥2 g/dl lub konieczne było przetoczenie 2 lub więcej jednostek produktów krwiopochodnych. Krwotoki zaotrzewnowe i wewnątrzczaszkowe zawsze uznawano za poważne.
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwotok może wystąpić, jeśli obecne są następujące czynniki ryzyka: zmiany organiczne powodujące krwawienie, procedury inwazyjne lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zaburzających hemostazę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internisty-cznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Bardzo często:* **Krwotok**[a] *Rzadko:* **Krwotok zaotrzewnowy**	*Często:* **Krwotok**[a]	*Bardzo często:* **Krwotok**[a] *Niezbyt często:* **Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy**	*Często*[b]*:* **Krwotok**	*Często:* **Krwotok**[a] *Rzadko:* **Krwotok zaotrzewnowy**	*Często:* **Krwotok**[a] *Niezbyt często:* **Krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy**

[a]: taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwiomocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.
[b]: częstość występowania na podstawie badania retrospektywnego rejestru obejmującego 3526 pacjentów (patrz punkt 5.1).

Małopłytkowość i trombocytoza

Klasyfikacja układów i narządów	Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym	Profilaktyka u pacjentów internisty-cznych	Leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną	Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową	Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału mięśnia sercowego bez załamka Q	Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	*Bardzo często:* **Trombocytoza**[c] *Często:* **Małopłytko-wość**	*Niezbyt często:* **Małopłytko-wość**	*Bardzo często:* **Trombo-cytoza**[c] *Często:* **Małopłytko-wość**	*Częstość nieznana:* **Małopłytko-wość**	*Niezbyt często:* **Małopłytko-wość**	*Często:* **Trombocytoza**[c] **Małopłytkowość** *Bardzo rzadko:* **Małopłytkowość immuno-alergiczna**

[c]: Podwyższenie liczby płytek krwi >400 G/l

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enoksaparyny sodowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Przypadkowe przedawkowanie enoksaparyny sodowej po podaniu dożylnym, pozaustrojowym lub podskórnym może prowadzić do powikłań krwotocznych. Enoksaparyna sodowa podana doustnie źle się wchłania i nawet przyjęcie dużych dawek nie powinno prowadzić do poważnych następstw.

Leczenie
Działanie przeciwzakrzepowe może być w większości zneutralizowane przez powolne wstrzyknięcie dożylne protaminy. Dawka protaminy zależy od dawki wstrzykniętej enoksaparyny; 1 mg protaminy neutralizuje działanie przeciwzakrzepowe 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej, o ile produkt ten podano w okresie ostatnich 8 godzin. Jeżeli enoksaparynę podano ponad 8 godzin przed podaniem protaminy albo jeżeli stwierdzono, że konieczne jest podanie drugiej dawki protaminy, protaminę można podać w infuzji w dawce 0,5 mg na 100 j.m. (1 mg) enoksaparyny sodowej. Po 12 godzinach

od wstrzyknięcia enoksaparyny sodowej podanie protaminy może nie być konieczne. Jednak nawet po podaniu dużych dawek protaminy aktywność anty-Xa enoksaparyny sodowej nie jest całkowicie zneutralizowana (maksymalnie około 60%) (patrz druki informacyjne produktów leczniczych zawierających sole protaminy).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwzakrzepowy z grupy heparyn, kod ATC: B01AB05

Neoparin Forte jest produktem leczniczym biopodobnym.

Działanie farmakodynamiczne
Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o średniej masie cząsteczkowej wynoszącej około 4500 daltonów, w której aktywność przeciwzakrzepowa i przeciwkrzepliwa standardowej heparyny została rozdzielona. Substancją leczniczą jest sól sodowa.

Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna sodowa wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową (około 28 j.m./mg), przy czym stosunek tych aktywności wynosi 3,6.
Te działania przeciwzakrzepowe zachodzą przy udziale antytrombiny III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zidentyfikowano w badaniach z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, a także w modelach nieklinicznych. Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia, takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*, vWF) ze śródbłonka naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny sodowej.
W przypadku stosowania w profilaktyce enoksaparyna sodowa nie wpływa w istotny sposób na wartość aPTT. W przypadku stosowania produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych wartość aPTT może ulec wydłużeniu o 1,5–2,2 razy w stosunku do czasu kontrolnego przy maksymalnej aktywności.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z operacją
- Rozszerzona profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacji ortopedycznej:

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, oceniającym stosowanie przedłużonej profilaktyki u pacjentów poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, 179 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4000 j.m. (40 mg) (n=90) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=89) przez 3 tygodnie. Częstość występowania zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo; nie odnotowano przypadków zatorowości płucnej. Nie wystąpiły też epizody poważnego krwawienia.
Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	**Placebo raz na dobę podskórnie n (%)**
Wszyscy pacjenci otrzymujący dawki profilaktyczne	90 (100)	89 (100)
ŻChZZ ogółem	6 (6,6)	18 (20,2)
• ZŻG ogółem (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksymalna ZŻG (%)	5 (5.6)#	7 (8,8)
*wartość p w porównaniu z placebo =0,008 #wartość p w porównaniu z placebo =0,537		

W drugim badaniu z podwójnie ślepą próbą 262 pacjentów bez żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poddanych operacji alloplastyki stawu biodrowego, leczonych początkowo, podczas hospitalizacji, enoksaparyną sodową w dawce 4.000 j.m. (40 mg) podskórnie, zrandomizowano do grupy otrzymującej po wypisaniu ze szpitala enoksaparynę sodową w schemacie 4.000 j.m. (40 mg) (n=131) raz na dobę podskórnie albo do grupy placebo (n=131) przez 3 tygodnie. Podobnie jak w pierwszym badaniu, częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przedłużonej profilaktyki była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod względem epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem (enoksaparyna sodowa: 21 [16%] w porównaniu z placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), jak i pod względem proksymalnej zakrzepicy żył głębokich (enoksaparyna sodowa: 8 [6,1%] w porównaniu z placebo: 28 [21,4%]; p≤0,001). Nie stwierdzono różnic pod względem występowania poważnych krwawień pomiędzy grupą enoksaparyny sodowej i grupą placebo.

- Rozszerzona profilaktyka zakrzepicy żył głębokich po operacjach onkologicznych

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą porównywano czterotygodniowy i jednotygodniowy schemat profilaktyki z zastosowaniem enoksaparyny sodowej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności u 332 pacjentów poddawanych planowej operacji z powodu chorób nowotworowych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej. Pacjenci otrzymywali enoksaparynę sodową (4000 j.m. (40 mg) podskórnie) codziennie przez 6 do 10 dni, a następnie losowo przydzielano ich do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową lub placebo przez kolejne 21 dni. Wykonywano obustronną flebografię pomiędzy dniem 25 i 31 lub wcześniej, jeśli wystąpiły objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów obserwowano przez trzy miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem enoksaparyny sodowej prowadzona przez cztery tygodnie po operacji z powodu choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej istotnie redukowała częstość występowania zakrzepicy wykazanej we flebografii w porównaniu ze stosowaniem profilaktyki enoksaparyną sodową przez jeden tydzień. Częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej wynosiła 12,0% (n=20) w grupie placebo oraz 4,8% (n=8) w grupie enoksaparyny; p=0,02. Różnica ta utrzymywała się po trzech miesiącach [13,8% *vs*. 5,5% (n=23 vs 9), p=0,01]. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania krwawienia ani innych powikłań w okresie fazy podwójnie zaślepionej ani w okresie obserwacji.

Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych enoksaparynę sodową w dawce 2000 j.m. (20 mg) lub 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie porównywano z placebo w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich u pacjentów internistycznych w przebiegu ostrego schorzenia ze znacznym ograniczeniem ruchowym (co zdefiniowano jako przechodzenie odległości <10 m przez ≤3 dni). Do badania włączano pacjentów z niewydolnością serca (w klasie III lub IV według NYHA), ostrą niewydolnością oddechową lub powikłaną przewlekłą niewydolnością oddechową, a także z ostrym zakażeniem lub ostrą chorobą reumatyczną, jeśli były one związane z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (wiek

≥75 lat, choroba nowotworowa, epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie, otyłość, żylaki, terapia hormonalna oraz przewlekła niewydolność serca lub niewydolność oddechowa).
Do badania zakwalifikowano łącznie 1102 pacjentów, a 1073 pacjentów otrzymało leczenie. Leczenie kontynuowano przez 6 do 14 dni (mediana czasu trwania: 7 dni). Enoksaparyna sodowa podawana w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, podskórnie, istotnie redukowała częstość występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z placebo. Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 2000 j.m. (20 mg) raz na dobę podskórnie n (%)	**Enoksaparyna sodowa 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę podskórnie n (%)**	**Placebo n (%)**
Wszyscy leczeni pacjenci internistyczni z ostrym schorzeniem	287 (100)	291 (100)	288 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• ZŻG ogółem (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksymalna ZŻG (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
ŻChZZ = epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, które obejmowały zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną oraz zgon uznany za spowodowany powikłaniem zakrzepowo-zatorowym * wartość p w porównaniu z placebo =0,0002			

Około 3 miesiące po włączeniu do badania częstość występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej była istotnie niższa w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) niż w grupie otrzymującej placebo.
Częstość występowania krwawień ogółem oraz poważnych krwawień wynosiła odpowiednio 8,6% i 1,1% w grupie placebo, 11,7% i 0,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 2000 j.m. (20 mg) oraz 12,6% i 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną
W wieloośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu 900 pacjentów z ostrą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną zrandomizowano do grup otrzymujących w trakcie hospitalizacji leczenie według następujących schematów: (i) enoksaparyna sodowa w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, podskórnie, (ii) enoksaparyna sodowa w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, podskórnie, lub (iii) heparyna w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (5000 j.m.), a następnie w ciągłym wlewie (podawany do czasu osiągnięcia wartości aPTT od 55 do 85 sekund). W badaniu tym zrandomizowano łącznie 900 pacjentów i wszyscy ci pacjenci otrzymali leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymywali także warfarynę sodową (w dawce dostosowanej według czasu protrombinowego w celu osiągnięcia wartości współczynnika INR od 2,0 do 3,0), przy czym podawanie tego leku rozpoczęto w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej heparyny i kontynuowano przez 90 dni. Leczenie z zastosowaniem enoksaparyny sodowej lub standardowej terapii heparyną stosowano przez co najmniej 5 dni, do czasu osiągnięcia docelowej wartości współczynnika INR dla leczenia warfaryną sodową. Oba schematy leczenia enoksaparyną sodową były równie skuteczne jak leczenie standardową heparyną pod względem redukowania ryzyka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną). Dane na temat skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

	Enoksaparyna sodowa 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę podskórnie n (%)	**Enoksaparyna sodowa 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę podskórnie n (%)**	**Heparyna Leczenie dożylne dostosowane według aPTT n (%)**
Wszyscy leczeni pacjenci z zakrzepicą żył głębokich powikłaną bądź niepowikłaną zatorowością płucną	298 (100)	312 (100)	290 (100)
ŻChZZ ogółem (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Tylko ZŻG (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksymalna ZŻG (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• ZP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
ŻChZZ = epizod żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich powikłana bądź niepowikłana zatorowością płucną) *95% przedział ufności dla różnic w częstości występowania epizodów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem pomiędzy grupami leczenia wynosił: - enoksaparyna sodowa raz na dobę w porównaniu z heparyną: (−3,0 do 3,5), - enoksaparyna sodowa co 12 godzin w porównaniu z heparyną: (−4,2 do 1,7).			

Częstość występowania poważnego krwawienia wynosiła odpowiednio 1,7% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, 1,3% w grupie enoksaparyny sodowej w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 2,1% w grupie heparyny.

Przedłużone leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) i zapobieganie ich nawrotom u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową
W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, zgłaszane częstości nawrotów ŻChZZ u pacjentów leczonych enoksaparyną podawaną raz lub dwa razy na dobę przez 3 do 6 miesięcy były porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymywali warfarynę.

Skuteczność oceniono na podstawie kohorty 4451 pacjentów z objawową ŻChZZ oraz aktywną chorobą nowotworową pochodzącej z międzynarodowego rejestru RIETE obejmującego pacjentów z ŻChZZ i innymi chorobami zakrzepowymi, prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. 3526 pacjentów otrzymywało podskórnie enoksaparynę przez okres do 6 miesięcy i 925 pacjentów otrzymywało podskórnie tinzaparynę lub dalteparynę. Spośród 3526 pacjentów otrzymujących leczenie enoksaparyną, 891 pacjentów otrzymywało dawkę 1,5 mg/kg mc. raz na dobę na początku leczenia i leczenie przedłużone do 6 miesięcy (1 raz na dobę), 1854 pacjentów otrzymywało dawkę początkową 1,0 mg/kg mc. dwa razy na dobę i leczenie przedłużone do 6 miesięcy (dwa razy na dobę), a 687 pacjentów otrzymywało dawkę 1,0 mg/kg mc. dwa razy na dobę jako leczenie początkowe, a następnie 1,5 mg/kg mc. 1 raz na dobę (dwa razy na dobę-raz na dobę) jako leczenie przedłużone do 6 miesięcy. Średnia i mediana czasu trwania leczenia do momentu zmiany schematu wynosiła odpowiednio 17 dni i 8 dni. Nie odnotowano istotnej różnicy w częstości nawrotów ŻChZZ między dwoma leczonymi grupami pacjentów (patrz tabela), przy czym enoksaparyna spełniała określone wcześniej kryterium równoważności wynoszące 1,5 (HR skorygowane o odpowiednie współzmienne 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy dwoma leczonymi grupami pacjentów w odniesieniu do względnego ryzyka poważnego (śmiertelnego lub niezakończonego zgonem) krwawienia i zgonu z dowolnej przyczyny (patrz tabela).

Tabela. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu RIETECAT

Wynik	Enoksaparyna n= 3526	Inne LMWH n= 925	Skorygowany współczynnik ryzyka enoksaparyna/inne LMWH [95% przedział ufności]
Nawrót ŻChZZ	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Poważne krwawienie	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Inne krwawienie	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Śmiertelność całkowita	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Poniżej przedstawiono przegląd wyników według schematu leczenia zastosowanego w badaniu RIETECAT wśród pacjentów, którzy ukończyli leczenie w ciągu 6 miesięcy:

Tabela. Wyniki po 6 miesiącach u pacjentów kończących 6-miesięczne leczenie według różnych schematów leczenia

Wynik N (%) (95% CI)	Enoksaparyna we wszystkich schematach leczenia	Enoksaparyna we wszystkich schematach leczenia					Zatwierdzone w UE heparyny drobnoczą steczkowe
		Enoksaparyna raz na dobę	Enoksaparyna dwa razy na dobę	Enoksaparyna zmiana z dwa razy na dobę na raz na dobę	Enoksaparyna zmiana z raz na dobę na dwa razy na dobę	Enoksaparyna, więcej niż jedna zmiana schematu leczenia	
	N=1432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Nawrót ŻChZZ	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Poważne krwawienie (zakończone lub niezakończone zgonem)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Inne krwawienie klinicznie istotne	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Zgon z jakiejkolwiek przyczyny	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
ZP zakończona zgonem lub krwawienie zakończone zgonem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

wszystkie przedstawione dane z 95% CI

Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
W dużym wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 3171 pacjentów przyjętych w ostrej fazie niestabilnej dławicy piersiowej bądź z zawałem mięśnia sercowego bez załamka Q. Pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących albo enoksaparynę sodową w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podskórnie co 12 godzin, albo heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie w dawce skorygowanej na podstawie wartości aPTT, w obu przypadkach w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce od 100 do 325 mg raz na dobę). Pacjenci musieli być leczeni w szpitalu przez co najmniej 2 doby, lecz nie dłużej niż przez 8 dni, do momentu uzyskania stabilizacji klinicznej, rewaskularyzacji bądź wypisu. Pacjentów obserwowano do 30. dnia. W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała połączoną częstość występowania nawrotów dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu – wartość ta zmniejszyła się z 19,8 do 16,6% (redukcja ryzyka względnego o 16,2%) w 14. dniu. Taka redukcja połączonej częstości występowania zdarzeń utrzymywała się po 30 dniach (z 23,3 do 19,8%, redukcja ryzyka względnego o 15%).
Nie odnotowano istotnych różnic pod względem występowania poważnych krwotoków, choć najczęściej występowały krwawienia w miejscu wstrzyknięcia podskórnego.

Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
W dużym, wieloośrodkowym badaniu 20 479 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST kwalifikujących się do otrzymania leczenia fibrynolitycznego zrandomizowano do grupy otrzymującej enoksaparynę sodową w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) w dawce 3000 j.m. (30 mg) w połączeniu z dawką 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) podaną podskórnie, a następnie we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin, bądź do grupy otrzymującej dożylnie heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do wartości aPTT przez 48 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali również leczenie kwasem acetylosalicylowym przez co najmniej 30 dni. Dawkowanie enoksaparyny sodowej modyfikowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku (co najmniej 75 lat). Wstrzyknięcia podskórne enoksaparyny sodowej podawano do czasu wypisu ze szpitala lub przez maksymalnie osiem dni (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
4716 pacjentów poddano zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej przy wspomagającym leczeniu przeciwzakrzepowym z zastosowaniem badanego leku podawanego metodą ślepej próby. Mianowicie w przypadku pacjentów otrzymujących enoksaparynę sodową zabieg PCI wykonywano w trakcie leczenia tym produktem leczniczym (bez zmiany leczenia), z zastosowaniem schematu ustalonego we wcześniejszych badaniach, tj. bez dodatkowej dawki, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano mniej niż 8 godzin przed napełnieniem balonu, natomiast z szybkim wstrzyknięciem dożylnym (bolus) dawki 30 j.m./kg mc. (0,3 mg/kg mc.) enoksaparyny sodowej, jeśli ostatnią dawkę podskórną podano więcej niż 8 godzin przed wypełnieniem balonu.
W porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną, enoksaparyna sodowa istotnie redukowała częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, który obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub ponowny zawał mięśnia sercowego w okresie pierwszych 30 dni po randomizacji [9,9% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 12,0% w grupie heparyny niefrakcjonowanej] z redukcją ryzyka względnego o 17% ($p<0,001$).
Korzyści z leczenia enoksaparyną sodową, wyraźnie widoczne w odniesieniu do szeregu punktów końcowych dotyczących skuteczności, pojawiały się po 48 godzinach – w tym czasie zaobserwowano redukcję o 35% ryzyka względnego wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze stosowaniem heparyny niefrakcjonowanej ($p<0,001$).
Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy pozostawał spójny w kluczowych podgrupach, między innymi wyróżnionych na podstawie wieku, płci, lokalizacji zawału, cukrzycy w wywiadzie, wcześniejszego zawału mięśnia sercowego, typu podanego leku fibrynolitycznego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.
Wystąpiły istotne korzyści z leczenia enoksaparyną sodową w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną u pacjentów poddanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej w okresie

30 dni po randomizacji (redukcja ryzyka względnego o 23%), a także u pacjentów leczonych zachowawczo (redukcja ryzyka względnego o 15%, p=0,27 dla interakcji).
Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego lub krwotok wewnątrzczaszkowy w okresie 30 dni (miara korzyści klinicznych netto) była istotnie niższa (p<0,0001) w grupie enoksaparyny sodowej (10,1%) w porównaniu z grupą heparyny (12,2%), co odpowiada redukcji ryzyka względnego o 17% na korzyść leczenia enoksaparyną sodową.
Częstość występowania poważnego krwawienia w okresie 30 dni była istotnie wyższa (p<0,0001) w grupie enoksaparyny sodowej (2,1%) niż w grupie heparyny (1,4%). Odnotowano też większą częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego w grupie enoksaparyny sodowej (0,5%) niż w grupie heparyny (0,1%), natomiast częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego była podobna w obu grupach (0,8% w grupie enoksaparyny sodowej w porównaniu z 0,7% w grupie heparyny).
Korzystny wpływ enoksaparyny sodowej na pierwszorzędowy punkt końcowy zaobserwowany w okresie pierwszych 30 dni utrzymywał się w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zaburzenia czynności wątroby
Na podstawie danych dostępnych w publikacjach literaturowych stosowanie enoksaparyny sodowej w dawce 4000 j.m. (40 mg) u pacjentów z marskością wątroby (klasy B-C w skali Childa-Pugha), wydaje się być bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej. Należy zaznaczyć, że dane bazujące na dostępnej literaturze mogą mieć ograniczenia.
Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4) oraz ze względu na to, że nie przeprowadzono formalnych badań oceniających dawkowanie u pacjentów z marskością wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna
Parametry farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej oceniano głównie w kategoriach czasu utrzymywania się aktywności anty-Xa w osoczu, a także aktywności anty-IIa po zastosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego podawanych w postaci pojedynczego lub wielokrotnego wstrzyknięcia podskórnego oraz po jednokrotnym podaniu dożylnym. Oznaczenie ilościowe aktywności farmakokinetycznej anty-Xa i anty-IIa przeprowadzono zwalidowaną metodą amidolityczną.

Wchłanianie
Bezwzględna biodostępność enoksaparyny sodowej po wstrzyknięciu podskórnym, oparta na aktywności anty-Xa, wynosi około 100%.

Mogą być stosowane różne dawki i postacie oraz różne schematy dawkowania:
Przeciętna maksymalna aktywność anty-Xa w osoczu obserwowana jest po 3 do 5 godzin po podskórnym wstrzyknięciu i osiąga około 0,2; 0,4; 1,0 i 1,3 j.m./ml aktywności anty-Xa po jednokrotnym podaniu podskórnym dawek odpowiednio: 2000 j.m., 4000 j.m., 100 j.m./kg mc. i 150 j.m./kg mc. (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc.).

Po podaniu produktu leczniczego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dawki 3000 j.m. (30 mg), a następnie podskórnie w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) co 12 godzin uzyskano wstępne maksymalne poziomy aktywności anty-Xa wynoszące 1,16 j.m./ml (n=16) oraz średnią ekspozycję odpowiadającą 88% poziomu w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny jest osiągany w drugim dniu leczenia.

Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę zdrowym ochotnikom, stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane w 2. dniu leczenia, a średni wskaźnik ekspozycji jest o około 15% większy niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny

w dawce 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę, stężenie w stanie stacjonarnym zostało osiągnięte w 3. lub 4. dniu leczenia przy średniej ekspozycji o około 65% wyższej niż po podaniu pojedynczej dawki oraz przy średnim maksymalnym stężeniu leku i minimalnym stężeniu leku wynoszącym odpowiednio około 1,2 i 0,52 j.m./ml.

Objętość wstrzykiwanego produktu leczniczego i stężenie dawki z zakresu od 100 do 200 mg/ml nie mają wpływu na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego podawanego zdrowym ochotnikom.
Właściwości farmakokinetyczne enoksaparyny sodowej wydają się pozostawać w zależności liniowej względem zalecanych wielkości dawek.
Zmienność wewnątrzosobnicza i międzyosobnicza jest niewielka. Nie obserwuje się kumulacji leku po wielokrotnym podaniu podskórnym.

Aktywność anty-IIa w osoczu po podskórnym podaniu produktu leczniczego jest około 10-krotnie mniejsza w stosunku do aktywności anty-Xa. Średnia maksymalna aktywność anty-IIa występuje około 3 do 4 godzin po wstrzyknięciu podskórnym, osiągając wartości 0,13 j.m./ml i 0,19 j.m./ml po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego w dawce odpowiednio 100 j.m./kg mc. (1 mg/kg mc.) dwa razy na dobę oraz 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji aktywności anty-Xa enoksaparyny sodowej wynosi około 4,3 litra i jest zbliżona do objętości krwi.

Metabolizm
Enoksaparyna sodowa jest metabolizowana głównie w wątrobie, gdzie rozpada się do cząsteczek o mniejszej masie cząsteczkowej i znacznie zmniejszonej aktywności biologicznej w wyniku rozerwania wiązań dwusiarczkowych (desulfacji) i (lub) depolimeryzacji.

Eliminacja
Enoksaparyna sodowa jest produktem leczniczym o niskim klirensie; średni klirens anty-Xa w osoczu wynosi 0,74 l/h po podaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) w 6-godzinnej infuzji dożylnej. Eliminacja wydaje się być procesem jednofazowym, a okres półtrwania wynosi od około 5 godzin po jednokrotnym podaniu podskórnym do około 7 godzin po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego.
Klirens nerkowy aktywnych produktów rozpadu wynosi około 10% podanej dawki, a całkowite wydalanie nerkowe aktywnych i nieaktywnych produktów rozpadu wynosi 40% dawki.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
W oparciu o wyniki badań farmakokinetyki populacyjnej enoksaparyny sodowej w różnych grupach pacjentów można stwierdzić, że właściwości farmakokinetyczne tego związku są podobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób młodszych z prawidłową czynnością nerek. Jednak, ze względu na to, że z wiekiem czynność nerek ulega pogorszeniu, u osób w podeszłym wieku eliminacja enoksaparyny sodowej może być zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby leczonych enoksaparyną sodową w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę, zmniejszenie maksymalnej aktywności anty-Xa było związane ze wzrostem nasilenia zaburzeń czynności wątroby (ocenianych według kategorii w skali Childa-Pugha). Spadek ten był głównie związany ze zmniejszeniem poziomu ATIII wtórnym do zmniejszonej syntezy ATIII u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek
Zaobserwowano liniową współzależność pomiędzy klirensem anty-Xa w osoczu i klirensem kreatyniny w stanie stacjonarnym, co wskazuje na zmniejszenie klirensu enoksaparyny sodowej

u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ekspozycja na aktywność anty-Xa w stanie stacjonarnym, wyrażona w wartościach AUC, ulega nieznacznemu zwiększeniu u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 50-80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 30-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podskórnym podaniu produktu leczniczego w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) pole powierzchni pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym ulega istotnemu zwiększeniu, przeciętnie o 65% po wielokrotnym podskórnym podaniu enoksaparyny w dawce 4000 j.m. (40 mg) raz na dobę (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Hemodializa
Farmakokinetyka enoksaparyny sodowej jest zbliżona do analogicznych wartości w grupie kontrolnej po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50 lub 100 j.m./kg mc. (0,25, 0,50 lub 1,0 mg/kg mc.), jednak pole powierzchni pod krzywą (AUC) było dwa razy większe niż w grupie kontrolnej.

Masa ciała
Po wielokrotnym podskórnym podawaniu dawki 150 j.m./kg mc. (1,5 mg/kg mc.) raz na dobę, średnie wartości AUC odzwierciedlające aktywność anty-Xa nieznacznie zwiększają się w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników z nadwagą (BMI 30–48 kg/m^2) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej o prawidłowej masie ciała, podczas gdy maksymalny poziom aktywności anty-Xa w osoczu nie ulega zwiększeniu. Po podaniu podskórnym pacjentom z otyłością obserwowano mniejszy klirens skorygowany na masę ciała.

W przypadku stosowania dawek nieskorygowanych na masę ciała pacjentów stwierdzono, że po jednokrotnym, podskórnym podaniu dawki 4000 j.m. (40 mg) następuje zwiększenie ekspozycji na aktywność anty-Xa o 52% u kobiet o niskiej masie ciała (<45 kg) oraz zwiększenie tej ekspozycji w analogicznej grupie mężczyzn (<57 kg) o 27% w porównaniu z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników o prawidłowej masie ciała (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne
Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enoksaparyną sodową i lekami trombolitycznymi w przypadku ich jednoczesnego podawania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie zaobserwowano aktywności mutagennej enoksaparyny sodowej w badaniach *in vitro*, między innymi w teście Amesa i w teście postępującej mutacji komórek chłoniaka u myszy; nie stwierdzono też aktywności klastogennej w teście *in vitro* aberracji chromosomalnej limfocytów ludzkich ani w badaniach *in vivo* aberracji chromosomalnej komórek szpiku kostnego szczura.

Badania przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, którym podawano enoksaparynę sodową podskórnie w dawkach do 30 mg/kg na dobę, nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne lub działanie toksyczne na płód. Nie zaobserwowano niekorzystnego działania enoksaparyny sodowej na płodność i zdolności rozrodcze samców i samic szczura, którym podawano produkt leczniczy podskórnie w dawkach do 20 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wstrzyknięcie podskórne
Nie podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Szybkie wstrzyknięcie dożylne (bolus) (tylko w przypadku leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST):
Enoksaparynę sodową można bezpiecznie podawać z roztworem fizjologicznym soli (0,9% roztwór chlorku sodu) lub 5% roztworem wodnym dekstrozy (patrz punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.
Nie zamrażać.

Nie stosować po upływie terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy, tłoczkiem oraz igłą w osłonce, z nasadką zabezpieczającą lub bez, w blistrze PVC/papier lub PVC/przezroczysta folia, w tekturowym pudełku.

2, 6, 10 lub 30 ampułko-strzykawek z igłą po 0,8 ml, z nasadką zabezpieczającą lub bez
2, 6, 10 lub 30 ampułko-strzykawek z igłą po 1 ml, z nasadką zabezpieczającą lub bez

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

INSTRUKCJA UŻYCIA: AMPUŁKO-STRZYKAWKA

Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Neoparin Forte przez pacjenta
Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli pacjent nie jest pewien co zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Neoparin Forte
- Sprawdzić termin ważności leku. Nie używać go, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli pacjent zauważy jakiekolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, sączenia lub utrzymywania się bolesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiejkolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania leku Neoparin Forte

1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.

2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.

3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

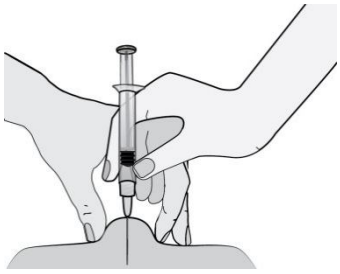
4) Ostrożnie zdjąć osłonkę z igły. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu osłonki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórnego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90º). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórnego.



7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórnego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto.

Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

9) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawki nie należy wyrzucać do domowego pojemnika na odpady.

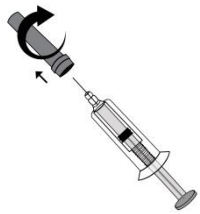
Sposób samodzielnego podawania wstrzyknięcia leku Neoparin Forte przez pacjenta
Ampułko-strzykawka posiadana przez pacjenta może mieć dołączoną osłonę igły, która zapobiega ukłuciu igłą. Jeśli pacjent może samodzielnie podać sobie ten lek, lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, jak to zrobić. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Jeśli pacjent nie jest pewien co zrobić, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Neoparin Forte
- Sprawdzić termin ważności leku. Nie używać go, jeśli termin ten upłynął.
- Sprawdzić czy ampułko-strzykawka nie jest uszkodzona i czy lek ma postać przezroczystego roztworu. Jeśli nie, należy użyć innej ampułko-strzykawki.
- Nie stosować tego leku, jeżeli pacjent zauważy jakiekolwiek zmiany w wyglądzie produktu.
- Upewnić się, że planowana dawka leku do podania jest znana.
- Obejrzeć brzuch w celu sprawdzenia, czy ostatnie wstrzyknięcie nie spowodowało zaczerwienienia, zmiany zabarwienia skóry, obrzęku, sączenia lub utrzymywania się bolesności – jeśli tak, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Zdecydować, gdzie zostanie wstrzyknięty lek. Lek należy podawać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha. Lek ten należy wstrzykiwać tuż pod skórę na brzuchu, ale niezbyt blisko pępka lub jakiejkolwiek tkanki bliznowatej (odległość powinna wynosić co najmniej 5 cm).
- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Instrukcje samodzielnego wstrzykiwania leku Neoparin Forte
1) Umyć wodą i mydłem ręce oraz miejsce, gdzie będzie wstrzykiwany lek. Osuszyć.
2) Usiąść lub położyć się w wygodnej, zrelaksowanej pozycji. Upewnić się, że planowane miejsce wstrzyknięcia leku jest widoczne. Idealne jest zastosowanie leżaka, fotela lub łóżka z poduszkami.
3) Wybrać miejsce po prawej lub lewej stronie brzucha. Powinno ono znajdować się w odległości co najmniej 5 cm od pępka w stronę boku.

Ważne: Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca położone w odległości mniej niż 5 cm od pępka lub wokół blizn albo sińców. Lek należy wstrzykiwać na przemian w lewą i prawą stronę brzucha, zmieniając stronę za każdym razem.

4) Ostrożnie zdjąć osłonkę igły. Ampułko-strzykawka jest fabrycznie wypełniona lekiem i gotowa do użycia.

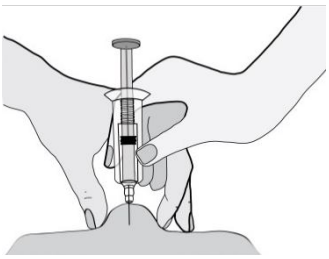


Nie należy naciskać na tłoczek przed wstrzyknięciem leku w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Może to spowodować utratę części leku. Po zdjęciu osłonki nie należy dopuszczać do zetknięcia się igły z jakimkolwiek przedmiotem. Ma to na celu zapewnienie czystości (jałowości) igły.

5) Przytrzymać ampułko-strzykawkę (jak ołówek) w ręce używanej do pisania, a drugą ręką delikatnie ścisnąć pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym oczyszczone miejsce na brzuchu, tworząc fałd skórny.

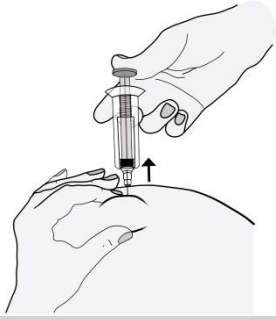
Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórnego w taki sposób przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

6) Trzymać ampułko-strzykawkę w taki sposób, aby igła była skierowana do dołu (pionowo pod kątem 90º). Wprowadzić całą długość igły do fałdu skórnego.



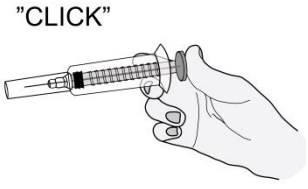
7) Nacisnąć tłoczek palcem. Spowoduje to przemieszczenie się leku do tkanki tłuszczowej na brzuchu. Należy pamiętać o trzymaniu fałdu skórnego przez cały czas podawania wstrzyknięcia.

8) Wyjąć igłę, wyciągając ją prosto. Nie zwalniać nacisku na tłok!



Aby uniknąć powstawania sińca, nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia po jego podaniu.

9) Wcisnąć mocno tłoczek strzykawki. Zabezpieczenie igły, które jest w formie plastikowego cylindra, nasunie się automatycznie na igłę całkowicie ją zasłaniając.



10) Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawki nie należy wyrzucać do domowego pojemnika na odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SciencePharma spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Chełmska 30/34
00-725 Warszawa, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12 000 j.m./0,8 ml – 24490
15 000 j.m./1 ml – 24491

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 stycznia 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14/07/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
http://www.urpl.gov.pl/pl