

Кратка характеристика на продукта

1. Наименование на лекарствения продукт

Clexane (Клексан)

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Епохарапарин sodium (еноксапарин натрий) 20 mg

3. Лекарствена форма

Стерилен апиrogenен разтвор за инжекции.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

- Профилактика на тромбоемболична болест на вените, по-специално случаите, които биха могли да бъдат свързани с ортопедична или обща хирургия.
- Профилактика на венозен тромбоемболизъм при консервативно лекувани пациенти на постелен режим заради остро заболяване, включително сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции, ревматични заболявания.
- Лечение на дълбоки венозни тромбози с или без белодробна емболия.
- Предотвратяване образуването на тромби при екстракорпорално кръвообращение по време на хемодиализа.
- Лечение на нестабилна ангина пекторис и миокарден инфаркт без Q-зъбец, в комбинация с аспирин.

4.2 Дозировка и начин на употреба

- **Профилактика на венозни тромбози при хирургични пациенти**

При пациенти с умерен риск от тромбоемболизъм (напр. коремна хирургия), препоръчваната доза еноксапарин натрий е 20 mg или 40 mg веднъж дневно инжектирани подкожно. В общата хирургия, инжекцията трябва да се направи 2 часа преди хирургичната интервенция.

При пациенти с висок риск от тромбоемболизъм (напр. ортопедична хирургия), препоръчваната доза еноксапарин натрий инжектирана подкожно, е 40 mg веднъж дневно, като се започне 12 часа преди хирургичната интервенция, или 30 mg два пъти дневно, като се започне 12 до 24 часа след операцията.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11929/24.11.15	
684/25.10.05	<i>[Signature]</i>



Лечението с еноксапарин натрий обикновено се изписва за среден период 7 до 10 дни. При някои пациенти може да е подходяща по-голяма продължителност на лечение и еноксапарин натрий трябва да се продължи докато съществува риск от венозен тромбоемболизъм и докато пациентът стане подходящ за амбулаторно лечение.

В ортопедичната хирургия беше доказано, че от полза е продължителна терапия с 40 mg веднъж дневно в продължение на 3 седмици след първоначалното лечение.

Относно специалните препоръки свързани с дозовите интервали при спинална/епидурална анестезия и процедурите при перкутанна коронарна реваскуларизация: вж. раздел "Предупреждения".

- **Профилактика на венозния тромбоемболизъм при пациенти лекувани консервативно**

Препоръчваната доза еноксапарин натрий е 40 mg веднъж дневно инжектирани подкожно.

Лечението с еноксапарин натрий се предписва за период от минимум 6 дни и се продължава до пълно раздвижване на пациента, за максимален период от 14 дни.

- **Лечение на дълбоки венозни тромбози с или без белодробен емболизъм**

Еноксапарин натрий може да се прилага подкожно или като еднократна инжекция от 1,5 mg/kg, или като инжекции два пъти дневно по 1 mg/kg. При пациенти с усложнени тромбоемболични нарушения, се препоръчва доза от 1 mg/kg, приложена два пъти дневно.

Лечението с еноксапарин натрий обикновено се предписва за среден период от 10 дни. Когато е подходящо, трябва да се започне перорална антикоагулантна терапия, и лечението с еноксапарин натрий трябва да се продължи до постигане на терапевтичен антикоагулантен ефект (Международно нормализационно съотношение 2 до 3).

- **Лечение на нестабилна ангина пекторис и миокарден инфаркт без Q-зъбец**

Препоръчваната доза еноксапарин натрий е 1 mg/kg на всеки 12 часа подкожно, приложени заедно с перорален аспирин (100 до 325 mg веднъж дневно).

Лечението с еноксапарин натрий при тези пациенти трябва да бъде предписано за период от минимум 2 дни и да се продължи до клинично стабилизиране. Обичайната продължителност на лечението е 2 до 8 дни.

- **Предотвратяване образуването на екстракорпорални тромби по време на хемодиализа**

Препоръчваната доза е 1 mg/kg еноксапарин натрий.

При пациенти с висок риск от кръвоизлив, дозата трябва да бъде намалена до 0,5 mg/kg при двойно-съдов достъп, или 0,75 mg/kg при моно-достъп.



По време на диализа, еноксапарин натрий трябва да се въведе в артериалната линия на системата в началото на диализната сесия. Ефектът от дозата обикновено е достатъчен за 4-часова сесия; ако се открият фибринови пръстени обаче, например при по-дълга от нормалното сесия, може да се направи допълнителна доза от 0,5 mg/kg.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини,

Голямо активно кървене и състояния свързани с висок риск от неовладяем кръвоизлив, включително скорошен хеморагичен инсулт.

4.4 Специални противопоказания и предупреждения при употреба

Приложение в педиатрията

Безопасността и ефективността на еноксапарин натрий при деца не са установени.

Лица в напреднала възраст

При лица в напреднала възраст не се налага корекция на дозата, освен в случай на увредена бъбречна функция (вж. "Предпазни мерки": Кръвоизливи при лица в напреднала възраст, "Фармакокинетика": Лица в напреднала възраст и "Дозировка и начин на приложение": Бъбречно увреждане).

Бъбречно увреждане

(вж. "Предпазни мерки": Бъбречно увреждане и "Фармакокинетика": Бъбречно увреждане).

• Тежко бъбречно увреждане

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min), е необходима корекция на дозата според следващите таблици, тъй като експозицията на еноксапарин натрий значително се увеличава при такива пациенти.

За терапевтично дозиране се препоръчват следните дозови корекции:

Стандартно дозиране	Тежко бъбречно увреждане
1 mg/kg два пъти дневно	1 mg/kg веднъж дневно
1,5 mg/kg веднъж дневно	1 mg/kg веднъж дневно

За дозиране с цел профилактика се препоръчват следните дозови корекции:

Отнася се за държавите, в които са одобрени дневните режими 30 mg два пъти дневно и 40 mg веднъж дневно:



Стандартно дозиране	Тежко бъбречно увреждане
30 mg два пъти дневно	30 mg веднъж дневно
40 mg веднъж дневно	30 mg веднъж дневно

Отнася се за държавите, в които са одобрени дневните режими 40 mg веднъж дневно и 20 mg веднъж дневно:

Стандартно дозиране	Тежко бъбречно увреждане
40 mg веднъж дневно	20 mg веднъж дневно
20 mg веднъж дневно	20 mg веднъж дневно

Препоръчаните корекции на дозата не се отнасят за показанията свързани с хемодиализа.

• Умерено и леко бъбречно увреждане

Въпреки че при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) увреждане на бъбречната функция не се налага корекция на дозата, препоръчително е внимателно клинично мониториране.

Чернодробно увреждане

Поради липса на клинични изследвания, е необходимо внимание при пациентите с чернодробни увреждания.

Начин на приложение

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба е готова за непосредствено приложение.

За препоръчване е инжектирането да се извърши докато пациентът лежи. Еноксапарин натрий се въвежда чрез дълбоко подкожно инжектиране. Въздушното мехурче не трябва да се изгонва от спринцовката преди инжектиране, за да не се загуби част от медикамента при употреба на готовите спринцовки. Инжектирането трябва да се извършва последователно в лявата и дясната предно-латерална или задно-латерална коремна стена.

Цялата игла трябва да бъде въведена вертикално в кожна гънка, която се държи внимателно между палеца и показалеца. Кожната гънка не трябва да се пуска докато не се приключи инжекцията. След инжектиране, инжекционното място да не се разтрива.



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

• Общи

Нискомолекулни хепарини не трябва да се използват на принципа на взаимозаменяемостта, тъй като се различават по технология на производство, молекулно тегло, специфична анти-Ха активност, единици и дозировка. Това води до разлики във фармакокинетиката и съответните биологични активности (напр. антитромбинова активност и взаимодействия с тромбоцитите). Ето защо е необходимо, специално внимание и съобразяване с указанията за употреба, които са специфични за всеки отделен лекарствен продукт.

• Спинална/епидурална анестезия

Както и при други антикоагуланти, налице са съобщения за случаи на невроаксиални хематоми при едновременното прилагане на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия, които водят до дългосрочна или трайна парализа. Тези явления са редки при дозов режим на еноксапарин натрий 40 и по-малко милиграма веднъж дневно. Рискът е по-висок при по-високи дози на еноксапарин натрий, при постоперативно използване на постоянен епидурален катетър, както и при едновременно прилагане на допълнителни лекарства повлияващи хемостазата, като например нестероидни противовъзпалителни средства (вж. "Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие"). Също така, рискът е с тенденция за повишаване при травматична или многократна невроаксиална пункция.

За намаляване на потенциалния риск от кървене свързано с едновременното прилагане на еноксапарин натрий и епидурална или спинална анестезия/аналгезия, трябва да се има предвид фармакокинетичния профил на лекарството (вж. раздел "Фармакокинетика"). Най-добре е поставянето и отстраняването на катетъра да се извършва когато антикоагулантният ефект на еноксапарин е нисък.

Поставянето или отстраняването на катетър трябва да се забави 10-12 часа след инжектирането на дозите еноксапарин натрий за профилактика на дълбоки венозни тромбози, а при пациентите получаващи по-високи дози еноксапарин натрий (1 mg/kg два пъти дневно или 1,5 mg/kg веднъж дневно), е необходимо да се изчака по-дълго (24 часа). Последващите дози еноксапарин натрий трябва да се направят не по-рано от 2 часа след отстраняване на катетъра.

Ако лекарят реши да приложи антикоагулантно лечение в хода на епидурална/спинална анестезия, е необходимо изключително внимание и често контролиране, за да бъдат открити признаци и симптоми на неврологично нарушение, като например болка по срединната линия на гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване или слабост в долните крайници), дисфункция на червата и/или пикочния мехур. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомяват лекаря в случай че усетят някой от гореспоменатите признаци или симптоми. Ако се подозират признаци или симптоми за



спинален хематом, е необходимо в спешен порядък да се извърши диагностициране и лечение, в това число декомпресия на гръбначния мозък.

- **Предизвикана от хепарин тромбоцитопения**

Еноксапарин натрий трябва да се прилага изключително предпазливо при пациенти с анамнеза за предизвикана от хепарин тромбоцитопения с или без тромбоза.

Рискът от предизвикана от хепарин тромбоцитопения може да персистира в продължение на няколко години. Ако се подозира, че е налице преживян епизод на предизвикана от хепарин тромбоцитопения, агрегационните *in vitro* тестове имат ограничена стойност за предсказване на подобно явление. Решението за използване на еноксапарин натрий в такива случаи трябва да се взема само след консултация със специалист в тази област.

- **Перкутанна коронарна реваскуларизация**

За намаляване на риска от кървене след съдови манипулации по време на лечението на нестабилна ангина пекторис, катетърът за съдов достъп трябва да остане на място в продължение на 6 до 8 часа след поставяне на дозата еноксапарин натрий. Следващата доза трябва да се направи не по-рано от 6 до 8 часа след отстраняване на катетъра. Мястото на манипулацията трябва да бъде наблюдавано за признаци на кървене или образуване на хематоми.

- **Сърдечни клапни протези**

Не са провеждани адекватни изследвания за оценка на безопасността и ефективността при прилагане на еноксапарин натрий с цел предотвратяване на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези. Не може да се препоръча прилагането на еноксапарин натрий за тази цел (вж. разделите "Бременност" и "Кърмене").

- **Лабораторни изследвания**

При дози, които се използват за профилактика на венозния тромбоемболизъм, еноксапарин натрий не повлиява значително времето на кървене и общите кръвни коагулационни тестове, нито засяга агрегацията на тромбоцитите или свързването на фибриногена с тромбоцитите.

При по-високи дози е възможно увеличаване на аРТТ (активирано парциално тромбопластиново време) и АСТ (активирано време на съсирване). Увеличенията на аРТТ и АСТ не са линейно свързани с увеличаването на антитромботичната активност на еноксапарин натрий, и следователно са неподходящ и ненадежден показател за проследяване активността на еноксапарин натрий.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

- Да не се прилага интрамускулно.



- Както всяка друга антикоагулантна терапия, така и терапията с еноксапарин натрий, трябва да се прилага внимателно при състояния свързани с повишена склонност към кървене, като например:

- смутена хемостаза,
- данни за пептична язва,
- скорошен исхемичен инсулт,
- неовладяна тежка артериална хипертония,
- диабетна ретинопатия,
- скорошна неврохирургична или офталмологична операция.

(Вж. раздел "Взаимодействия")

• Кръвоизливи при лица в напреднала възраст

В рамките на профилактичния дозов диапазон, не се наблюдава повишена склонност към кървене при лица в напреднала възраст. Лицата в напреднала възраст (особено пациентите на възраст 80 и повече години), могат да са изложени на по-висок риск от усложнения свързани с кървене при дози в рамките на терапевтичните дози. Препоръчва се внимателно клинично проследяване (вж. "Дозировка и начин на приложение": Лица в напреднала възраст, и "Фармакокинетика": Лица в напреднала възраст).

• Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е налице увеличена експозиция на еноксапарин натрий, което повишава риска от кървене. Тъй като експозицията на еноксапарин натрий се увеличава значително при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), се препоръчва корекция на дозата както за терапевтичния, така и за профилактичния режим. Въпреки, че при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) и леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) увреждане на бъбречната функция не се налага корекция на дозата, препоръчително е внимателно клинично мониториране (вж. "Дозировка и начин на приложение": Бъбречно увреждане и "Фармакокинетика": Бъбречно увреждане).

• Ниско телесно тегло

При жени с ниско телесно тегло (< 45 kg) и мъже с ниско телесно тегло (< 57 kg), е наблюдавано увеличение на експозицията на еноксапарин натрий при профилактични дози (без корекция спрямо тегло), което може да доведе до по-висок риск от кървене. Ето защо, при тези пациенти се препоръчва внимателно клинично проследяване. (вж. "Фармакокинетика": Телесно тегло).

• Мониториране на броя на тромбоцитите



Рискът от антияло-медирана предизвикана от хепарин тромбоцитопения съществува също и при нискомолекулните хепарини. Ако се появи тромбоцитопения, това обикновено се случва между 5^{-и} и 21^{-ви} ден след началото на лечението с еноксапарин натрий. Ето защо, се препоръчва броят на тромбоцитите да се изследва преди започване на терапията с еноксапарин натрий, след което на редовни интервали по време на терапията. На практика, ако се наблюдава потвърдено значимо понижение в броя на тромбоцитите (30 до 50% от първоначалния брой), лечението с еноксапарин натрий трябва да се прекрати незабавно и пациентът да бъде прехвърлен на друга терапия.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Препоръчително е, ако няма стриктни показания, лекарствените продукти повлияващи хемостазата да бъдат спрени преди започване на лечение с еноксапарин натрий. Тези лекарствени продукти включват лекарства като:

- Системни салицилати, ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства, включително кеторолак,
- Декстран 40, тиклопидин и клопидогрел,
- Системни глюкокортикостероиди,
- Тромболитици и антикоагуланти.
- Други антитромбоцитни агенти, включително гликопротеин IIb/IIIa антагонисти.

Ако има показания за комбиниране, еноксапарин натрий трябва да се прилага под внимателно клинично и лабораторно наблюдение.

4.6 Употреба при бременност и кърмене

БРЕМЕННОСТ

Изследванията върху животни не дадоха данни за фетотоксичност или тератогенност.

При бременни плъхове, преминаването на ³⁵S-еноксапарин натрий през майчината плацента към плода е минимално.

При хора няма доказателства еноксапарин натрий да преминава плацентарната бариера по време на втория триместър от бременността. Няма информация за първия и третия триместър.

Тъй като не са провеждани адекватни и добре контролирани изследвания върху бременни жени и понеже изследванията върху животни не винаги са показателни за човешката реакция, лекарството трябва да се използва по време на бременност единствено ако лекарят отчита категорична нужда.

По време на клинични изследвания върху бременни жени със сърдечни клапни протези получаващи еноксапарин натрий (1 mg/kg два пъти дневно) за предотвратяване на тромбоемболизъм, две жени образуваха тромби довели до блокиране на клапата и смърт. Поради липса на допълнителна информация относно дозирането, ефективността и



безопасността при тези обстоятелства, еноксапарин натрий не се препоръчва за употреба при бременни жени със сърдечни клапни протези.

Като предпазна мярка употребата по време на бременност не се препоръчва.

КЪРМЕНЕ

При кърмещи плъхове, концентрацията на ^{35}S -еноксапарин натрий или белязаните му метаболити в млякото е много ниска.

Не е известно дали в човешката кърма се екскретира непроменен еноксапарин натрий. Няма вероятност да е възможна перорална абсорбция на еноксапарин натрий. Като предпазна мярка обаче, кърмачките получаващи еноксапарин натрий трябва да бъдат съветвани да избягват кърменето.

Кърменето не е противопоказано (но все пак приложението на еноксапарин при кърмачки трябва да става с особено внимание).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еноксапарин не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

• Кръвоизливи

Както и при други антикоагуланти, възможно е да възникне кървене в присъствие на рискови фактори като например: органични лезии склонни към кървене, инвазивни процедури или употреба на лекарства повлияващи хемостазата (вж. раздел "Взаимодействия"). Трябва да бъде установен произхода на кървенето и да се започне подходящо лечение.

Налице са съобщения за масивни кръвоизливи, включително ретроперитонеално и интракраниално кървене. Някои от тези случаи са завършили със смърт.

Съществуват съобщения за невроаксиални хематоми при едновременното прилагане на еноксапарин натрий и спинална/епидурална анестезия или спинална пункция. Тези явления са довели до различна степен неврологични нарушения, включително дългосрочна или трайна парализа (вж. раздел "Предупреждения").

• Тромбоцитопения

По време на първите дни от лечението се съобщава за лека, преходна, безсимптомна тромбоцитопения. Съобщава се за редки случаи на имуно-алергична тромбоцитопения с тромбоза. В някои от случаите тромбозата се усложнява от инфаркт на орган или исхемия на крайник (вж. раздел "Предпазни мерки": Мониториране на броя на тромбоцитите).

• Локални реакции



Подкожното инжектиране на еноксапарин натрий може да бъде последвано от болка, хематом и леко локално възпаление. В редки случаи, в мястото на инжектиране са наблюдавани твърди възпалителни възли, които не представляват кистично капсулиран еноксапарин натрий. След няколко дни те изчезват и не са повод за прекратяване на терапията. При прилагане на хепарини и нискомолекулни хепарини се съобщава за изключително редки случаи на кожна некроза в мястото на инжектиране. Тези явления обикновено се предшества от пурпура или еритематозни плаки, които са инфилтрирани и болезнени. Лечението с еноксапарин натрий трябва да се прекрати.

- **Други**

Макар и рядко, възможно е да възникнат кожни (булозни ерупции) или системни алергични реакции включително анафилактоидни реакции. В някои случаи може да се наложи прекратяване на лечението.

Налице са съобщения за безсимптомни и обратими повишения в броя на тромбоцитите и нивата на чернодробните ензими.

Съществува риск от остеопороза при продължително приложение.

4.9 Предозиране

- **Симптоми и тежест**

Случайното предозиране с еноксапарин натрий при интравенозно, екстракорпорално или подкожно прилагане може да доведе до хеморагични усложнения. След перорално приложение дори на големи дози, няма вероятност еноксапарин да бъде абсорбиран.

- **Антидоти и лечение**

Антикоагулантните ефекти могат да бъдат неутрализирани в голяма степен чрез интравенозно инжектиране на протамин. Дозата на протамин зависи от инжектираната доза еноксапарин натрий, 1 mg протамин неутрализира антикоагулантния ефект на 1 mg еноксапарин натрий (вж. информацията за предписване на протаминови соли). Дори високи дози протамин обаче, не могат напълно да неутрализират анти-Ха активността на еноксапарин натрий.

5 Фармакологични данни

Фармакологичен клас: Антитромботични лекарства. Хепаринова група.

АТС код: B01 A B05 (Антитромботични лекарства; Хепаринова група)

5.1 Фармакодинамични свойства

- **Фармакодинамика**



Еноксапарин натрий е нискомолекулен хепарин със средно молекулно тегло приблизително 4500 далтона. В *in vitro* пречистена система, еноксапарин натрий проявява висока анти-Ха активност (приблизително 100 IU/mg) и ниска анти-IIa или антитромбинова активност (приблизително 28 IU/mg).

Фармакодинамичните параметри изследвани сред здрави доброволци при концентрации на еноксапарин в диапазона 100 – 200 mg/ml бяха сравними.

- **Клинична ефективност**

В рамките на мултицентрово изследване, 3171 пациенти включени в острата фаза на нестабилна ангина пекторис или миокарден инфаркт без Q-зъбец бяха рандомизирани да получават заедно с аспирин (100 до 325 mg веднъж дневно), или подкожен еноксапарин натрий 1 mg/kg на всеки 12 часа, или интравенозен нефракциониран хепарин в доза определена на база активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT). Пациентите бяха лекувани в болница в продължение минимум на 2 дни и максимум 8 дни, до клинично стабилизиране, процедури по реваскуларизация или изписване от болницата. Пациентите бяха проследени в продължение на 30 дни. В сравнение с хепарин, еноксапарин натрий значително намали честотата на повторна ангина пекторис, миокарден инфаркт и смърт, с намаление на относителния риск с 16,2% на 14-ти ден, запазено в продължение на 30-дневния период. Освен това, по-малко пациенти от групата на еноксапарин натрий бяха подложени на реваскуларизация посредством перкутанна транслуменна коронарна ангиопластика (PTCA) или коронарна артериална байпас графт операция (CABG) (намаляване на относителния риск с 15,8% на 30-ти ден).

5.2 Фармакокинетични свойства

- **Общи характеристики**

Фармакокинетичните параметри на еноксапарин натрий бяха изследвани предимно по отношение времевия ход на плазмената анти-Ха активност и също и по отношение анти-IIa активността, в препоръчваните дозови диапазони след еднократно и многократно подкожно прилагане и след еднократно интравенозно прилагане.

Количественото определяне на анти-Ха и анти-IIa фармакокинетичните активности беше извършено по валидизирани амидолитични методи със специфични субстрати и еноксапаринов стандарт калибриран спрямо международните стандарти за нискомолекулни хепарини (NIBSC).

- **Бионаличност и абсорбция**

Абсолютната бионаличност на еноксапарин натрий след подкожно инжектиране, въз основа на анти-Ха активността, е близо 100%. Инжекционен обем и концентрация на дозата в диапазона 100 – 200 mg/ml не повлиява фармакокинетичните параметри при здрави доброволци.



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

В препоръчаните дозови диапазони, фармакокинетиката на еноксапарин изглежда линейна. Вариациите в рамките на един пациент и между различните пациенти са малки. След многократно подкожно инжектиране на 40 mg веднъж дневно и 1,5 mg/kg веднъж дневно на здрави доброволци, steady-state се достига на втория ден, със средно съотношение на експозиция с около 15% по-високо отколкото след еднократна доза. Steady-state нивата на активност на еноксапарин са добре предсказуеми по фармакокинетиката на еднократна доза. След многократно подкожно приложение на 1 mg/kg два пъти дневно, steady-state се достига от трети до четвърти ден със средна експозиция с около 65% по-висока отколкото след еднократна доза и средни пикови и минимални нива съответно от около 1,2 и 0,52 IU/ml. Въз основа на фармакокинетиката на еноксапарин натрий, разликите в steady-state се очакват и в рамките на терапевтичния диапазон.

Плазмената анти-IIa активност след подкожно инжектиране е приблизително десетократно по-ниска от анти-Ха активността. Средната максимална анти-IIa активност се наблюдава приблизително 3 до 4 часа след подкожно инжектиране и достига 0,13 IU/ml и 0,19 IU/ml след многократно прилагане съответно на 1 mg/kg два пъти дневно и 1,5 mg/kg веднъж дневно.

- **Разпределение**

Обемът на разпределение на анти-Ха активността на еноксапарин натрий е около 5 литра и е близък до кръвния обем.

- **Елиминиране и метаболизъм**

Еноксапарин натрий е лекарство с нисък клирънс със среден анти-Ха плазмен клирънс 0,74 L/h след 1,5 mg/kg 6 часова интравенозна инфузия.

Елиминирането се явява монофазно с полуживот около 4 часа след единична подкожна доза до 7 часа след повтарящи се дози.

Еноксапарин натрий се метаболизира предимно в черния дроб чрез десулфониране и/или деполимеризация до метаболити с по-ниско молекулно тегло и силно намален биологичен потенциал. Бъбречният клирънс на активните фрагменти представлява около 10% от въведената доза, а общата бъбречна екскреция на активните и не активни фрагменти е 40% от дозата.

- **Характеристики при особени популации**



Лица в напреднала възраст

Базирайки се на резултатите от фармакокинетичния анализ на населението, кинетичния профил на еноксапарин натрий при лица в напреднала възраст, не се различава от този при по-млади, когато бъбречната функция е нормална. Въпреки това, поради намаляване на бъбречната функция с възрастта, пациентите в напреднала възраст могат да показват намалено елиминиране на еноксапарин натрий (Вж. "Предпазни мерки": "Кръвоизливи при лица в напреднала възраст", "Дозировка и начин на приложение": "Лица в напреднала възраст" и "Фармакокинетика": "Бъбречно увреждане").

Бъбречно увреждане

Наблюдавана е линейна зависимост между анти-Ха плазмения клирънс и креатининовия клирънс в равновесно състояние, което означава, че клирънса на еноксапарин натрий е намален при намалена бъбречна функция. Експозицията на анти-Ха, изразена чрез AUC в равновесно състояние е несигурно увеличена при леко (креатининов клирънс 50-80 ml/min) и средно тежко (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане след портарящи се подкожни дози от 40 mg веднъж дневно. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), AUC в равновесно състояние е подчертано увеличена средно с 65% след портарящи се подкожни дози от 40 mg веднъж дневно. (Вж. "Предпазни мерки": "Бъбречно увреждане", "Дозировка и начин на приложение": "Бъбречно увреждане").

Телесно тегло

След портарящи се подкожни дози от 1,5 mg/kg веднъж дневно, средната AUC на анти-Ха активността в равновесно състояние е несигурно увеличена при здрави доброволци с наднормено тегло (BMI 30-48 kg/m²), в сравнение с контроли с нормално тегло, докато A_{max} не се увеличава. След подкожно дозиране е налице по-нисък клирънс, зависим от теглото при хора с наднормено тегло.

При прилагане на доза без корекция спрямо теглото е установено, че след единична подкожна доза от 40 mg, анти-Ха експозицията е 50% по-висока при жени с ниско телесно тегло (< 45 kg) и 27% при мъже с ниско телесно тегло (< 57 kg), в сравнение с контроли с нормално тегло (Вж. "Предпазни мерки": "Ниско телесно тегло").

Хемодиализа

В единично проучване стойностите на елиминиране се явяват подобни, но AUC е двукратно по-висока отколкото при контролите след единична интравенозна доза от 0,25 или 0,50 mg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Единична подкожна инжекция воден разтвор 100 или 200 mg/ml RP 54563 или 200 mg/ml RP 54563, съдържащ 1 или 2% бензилов алкохол при зайци причини преходен оток у някои животни. В заключение, големите и микроскопските находки бяха сравними между третираните и контролните места на инжектиране. Заклучи се, че всички тествани разтвори имаха приемлив локален толеранс след подкожна инжекция.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции до 0,2 ml

6.2 Несъвместимости

Несмесвайте с други продукти.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура до 25° C. Да не се замръзва.

6.5 Вид и състав на опаковката

Предварително напълнени спринцовки, всяка от които съдържа 20 mg (0,2 ml) еноксапарин натрий, в кутия по 2 и 10 спринцовки.

6.6 Препоръки при употреба

Вж. начин на приложение.

7 Притежател на разрешението за употреба

Aventis Pharma S. A.

20 Avenue Raymond Aron

92165 Antony Cedex, France



8 Номер в регистъра на обществените продукти

№ 970 000 3

9 Дата на първото разрешение за употреба/подновяване на разрешението

17.9.2002.

10 Дата на актуализация на текста

Септември 2005

