

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 10.000 IU/mL (100 mg/mL) ενέσιμο διάλυμα:

- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα
  
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 30.000 IU (300 mg)/3 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 50.000 IU (500 mg)/5 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 100.000 IU (1.000 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα

### 15.000 IU/mL (150 mg/mL) ενέσιμο διάλυμα:

- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα
- LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 15.000 IU (150 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 10.000 IU/mL (100 mg/mL) ενέσιμο διάλυμα

#### Προγεμισμένες σύριγγες:

*2.000 IU (20 mg) /0,2 mL*

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

*4.000 IU (40 mg) /0,4 mL*

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

*6.000 IU (60 mg) /0,6 mL*

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

*8.000 IU (80 mg) /0,8 mL*

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

*10.000 IU (100 mg) /1,0 mL*

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηκότητας 10.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 100 mg) σε 1,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

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

#### Αμπούλες

*10.000 IU (100 mg) /1,0 mL*

Κάθε αμπούλα περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηκότητας 10.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 100 mg) σε 1,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

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

Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων:

30.000 IU (300 mg) /3 mL

Ένα φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηριότητας 30.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 300 mg) + 45 mg βενζυλικής αλκοόλης σε 3,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

50.000 IU (500 mg) /5 mL

Ένα φιαλίδιο περιέχει: νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηριότητας 50.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 500 mg) + 75 mg βενζυλικής αλκοόλης σε 5,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

100.000 IU (1.000 mg) /10 mL

Ένα φιαλίδιο περιέχει: νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηριότητας 100.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 1.000 mg) + 150 mg βενζυλικής αλκοόλης σε 10,0 mL ύδωρ για ενέσιμα.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση: βενζυλική αλκοόλη.

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

15.000 IU/mL (150 mg/mL) ενέσιμο διάλυμα

Προγεμισμένες σύριγγες:

12.000 IU (120 mg) /0,8 mL

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

15.000 IU (150 mg) /1 mL

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

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

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ενδείκνυται σε ενήλικες για:

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

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

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

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

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

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

*Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης*

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

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

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

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

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

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει βενζυλική αλκοόλη και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνίδια βρέφη και πρόωρα νεογνά (βλ. παράγραφο 4.3).

### Ηλικιωμένοι

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

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

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

- Μέτρια και ήπια νεφρική δυσλειτουργία

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

#### Τρόπος χορήγησης

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού.

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

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

Η προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης είναι έτοιμη προς άμεση χρήση.

Όταν χρησιμοποιούνται αμπούλες ή φιαλίδια πολλαπλών δόσεων συνιστάται η χρήση σύριγγας φυματίνης ή ισοδύναμης για τη διασφάλιση της αφαίρεσης του κατάλληλου όγκου του φαρμάκου.

- Τεχνική υποδόριας ένεσης:

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

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

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

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

Σημείωση για τις προγεμισμένες σύριγγες με αυτόματο σύστημα ασφάλειας: Το σύστημα ασφάλειας ενεργοποιείται στο τέλος της ένεσης (βλ. οδηγίες στην παράγραφο 6.6).

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

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

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

Για την ενδοφλέβια ένεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων ή η προγεμισμένη σύριγγα.



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

- ο Αρχική 3.000 IU (30 mg) bolus

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

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

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

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

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

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

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

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

Σωματικό βάρος	Απαιτούμενη δόση 30 IU/kg (0,3 mg/kg)	Όγκος προς έγχυση μετά από αραίωση στην τελική συγκέντρωση των 3 mg/mL	
[kg]	IU	[mg]	[mL]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Ένεση σε αρτηριακή γραμμή:

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

#### Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών

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

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

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

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

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

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

#### Χορήγηση σε ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη*

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

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

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

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

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για θεραπεία*

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

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

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

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

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

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στη νατριούχο ενοξαπαρίνη, στην ηπαρίνη ή στα παράγωγά της, περιλαμβανομένων άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

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

#### Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη

- Υπερευαισθησία στη βενζυλική αλκοόλη
- Δεδομένου ότι περιέχει βενζυλική αλκοόλη (βλ. παράγραφο 6.1), το σκεύασμα νατριούχου ενοξαπαρίνης σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων δεν πρέπει να χορηγείται σε νεογέννητα βρέφη ή πρόωρα νεογνά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- *Γενικές πληροφορίες*

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

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

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

- *Παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων*

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

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

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

Εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν HIT (οποιοδήποτε νέο επεισόδιο αρτηριακής και/ή φλεβικής θρομβοεμβολής, οποιαδήποτε επώδυνη δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης,

τυχόν αλλεργική ή αναφυλακτοειδής αντίδραση στη θεραπεία), θα πρέπει να μετράται ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων, καθώς και ότι αν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας. Στην πράξη, εάν παρατηρηθεί επιβεβαιωμένη σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (30 έως 50 % της αρχικής τιμής), η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να μεταβεί σε άλλη εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία που δεν περιέχει ηπαρίνη.

- *Αιμορραγία*

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

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

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

- *Εργαστηριακές εξετάσεις*

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

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

- *Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση*

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

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

Προκειμένου να μειωθεί ο δυνητικός κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης ταυτόχρονα με επισκληρίδια ή ραχιαία αναισθησίας/αναλγησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της νατριούχου ενοξαπαρίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η τοποθέτηση ή αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση πραγματοποιείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι χαμηλή. Ωστόσο, ο ακριβής χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη μιας αρκετά

χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή δεν είναι γνωστός. Για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης [15 30 mL/λεπτό], απαιτείται να λαμβάνονται υπόψη συμπληρωματικές παράμετροι γιατί η αποβολή της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι πιο παρατεταμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

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

- *Δερματική νέκρωση / δερματική αγγειίτιδα*

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

- *Διαδικασίες Διαδερμικής Στεφανιαίας Επαναγγείωσης*

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

- *Οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα*

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

- *Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

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

- *Έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

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

θρόμβωσης της βαλβίδας σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα κατά τη διάρκεια λήψης νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής.

- *Ηλικιωμένοι*

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

- *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

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

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

- *Χαμηλό σωματικό βάρος*

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

- *Παχύσαρκοι ασθενείς*

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

- *Υπερκαλιαιμία*

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

καλίου στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, ιδιαίτερα στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

- *Παρακολούθηση*

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

#### **Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη**

- *Βενζυλική αλκοόλη*

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό σε νεογνά έχει συσχετιστεί με θανατηφόρο «Δυσπνοϊκό σύνδρομο» (βλ. παράγραφο 4.3). Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί επίσης να προκαλέσει τοξικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 3 ετών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

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

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

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

Ταυτόχρονη χρήση για την οποία απαιτείται προσοχή:

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

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

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

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου:*

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

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



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

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

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

#### **Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη**

Δεδομένου ότι βενζυλική αλκοόλη μπορεί να διέλθει μέσω του πλακούντα, συνιστάται η χρήση σκευάσματος που δεν περιέχει βενζυλική αλκοόλη.

#### **Θηλασμός**

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

Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή. Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### **Γονιμότητα**

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Περίληψη του προφίλ ασφάλειας**

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

Το δοσολογικό σχήμα της νατριούχου ενοξαπαρίνης που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια αυτών των κλινικών μελετών διαφέρει ανάλογα με τις ενδείξεις. Για την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, η δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης ήταν 4.000 IU (40 mg) υποδορίως μία φορά την ημέρα. Στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), οι ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη αντιμετωπίστηκαν με τη δόση των 100 IU/kg (1 mg/kg) χορηγούμενη υποδορίως κάθε 12 ώρες ή με τη δόση των 150 IU/kg

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

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

#### Συνοπτικός κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

#### *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

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

#### *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

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

#### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

- Συχνές: Κεφαλαλγία\*

#### *Αγγειακές διαταραχές*

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

#### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

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

#### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

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

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

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

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

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

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

*Παρακλινικές εξετάσεις*

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Αιμορραγίες*

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

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

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

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

## Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση

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

<sup>β</sup>: Αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων >400 G/L

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό σε νεογνά έχει συσχετιστεί με θανατηφόρο «Δυσπνοϊκό σύνδρομο» (βλ. παράγραφο 4.3).

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί επίσης να προκαλέσει τοξικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 3 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Σημεία και συμπτώματα

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

### Αντιμετώπιση

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

νατριούχου ενοξαπαρίνης, η χορήγηση πρωταμίνης ενδέχεται να μην είναι αναγκαία. Ωστόσο, ακόμα και με υψηλές δόσεις πρωταμίνης, η αντι-Χα δραστικότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (το μέγιστο 60%). (Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για άλατα πρωταμίνης).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Πρόληψη της σχετιζόμενης με χειρουργική επέμβαση φλεβικής θρομβοεμβολής*

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση:

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

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

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

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

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

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) ή 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως και του εικονικού φαρμάκου ως προς την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) σε παθολογικούς ασθενείς με σοβαρά περιορισμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια οξείας νόσου (ορίζεται ως απόσταση βάδισης <10 μέτρων για ≤3 ημέρες). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III ή IV κατά NYHA), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

ή επιπλεγμένη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία λοίμωξη ή οξεία ρευματική νόσο, εάν σχετιζόταν με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για VTE (ηλικία  $\geq 75$  ετών, καρκίνος, προηγούμενη VTE, παχυσαρκία, κίρσοι, ορμονοθεραπεία και χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST*

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



χορηγήθηκαν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μία ελάχιστη περίοδο διάρκειας οκτώ ημερών (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο).

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

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

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

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

Παρατηρήθηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (23% μείωση του σχετικού κινδύνου) ή που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (15% μείωση του σχετικού κινδύνου,  $p=0,27$  για την αλληλεπίδραση).

Το ποσοστό για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας στις 30 ημέρες (μέτρο καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ( $p<0,0001$ ) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

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

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Γενικά χαρακτηριστικά

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

### Απορρόφηση

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

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

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Αιμοδιύλιση*

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

#### *Σωματικό βάρος*

Μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά την ημέρα, υποδόρια χορήγηση δόσεων 150 IU/kg (1,5 mg/kg), η μέση AUC της αντι-Χα δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (ΔΜΣ 30-48 kg/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα στην ομάδα ελέγχου, ενώ το μέγιστο επίπεδο αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα δεν είναι αυξημένο. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται χαμηλότερη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση, η οποία είναι προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος.

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

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

#### Υποδόρια ένεση

Να μην αναμειγνύεται με άλλα προϊόντα.

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

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με διάλυμα φυσιολογικού ορού (0,9%) ή 5% δεξτρόζη σε ενέσιμο ύδωρ (βλ. παράγραφο 4.2).

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### **ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΕΩΣ: ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{e-mail}

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

{HH/MM/EEEE}

{HH μήνας EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα  
[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνη δραστηριότητας 10.000 IU αντι-Χα (που ισοδυναμεί με 100 mg) σε 10 mL ύδωρ για ενέσιμα.

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

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ενδείκνυται σε ενήλικες για:

- Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στην εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

*Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης*

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

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

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

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ένδειξη για αιμοδιύλιση.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

### Τρόπος χορήγησης

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού.

- Ένεση σε αρτηριακή γραμμή:

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

- *Γενικές πληροφορίες*

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

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

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε ασθενείς με ιστορικό ανοσολογικά επαγόμενης HIT εντός των τελευταίων 100 ημερών ή με παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Τα κυκλοφορούντα αντισώματα ενδέχεται να παραμείνουν για αρκετά χρόνια. Η νατριούχος ενοξαπαρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με πολύ μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό (>100 ημέρες) επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας χωρίς κυκλοφορούντα αντισώματα. Η απόφαση για τη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης σε μία τέτοια περίπτωση θα πρέπει

να λαμβάνεται μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης του οφέλους-κινδύνου και αφότου εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών θεραπειών που δεν περιέχουν ηπαρίνη (π.χ., δαναπαροϊδικό νάτριο ή λεπιρουδίνη).

- *Παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων*

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

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

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

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

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

- *Αιμορραγία*

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

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

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

- *Εργαστηριακές εξετάσεις*

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

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

- *Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση*

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

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευραξονικών αιματωμάτων κατά την ταυτόχρονη χρήση νατριούχου ενοξαπαρίνης με ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση που οδήγησαν σε



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

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

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

- *Δερματική νέκρωση / δερματική αγγειίτιδα*

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

- *Οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα*

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

- *Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

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

- *Έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη σε έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε μία κλινική μελέτη σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα στις οποίες χορηγήθηκε νατριούχος

ενοξαπαρίνη (100 IU/kg (1 mg/kg) δύο φορές την ημέρα) για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής, 2 στις 8 γυναίκες ανέπτυξαν θρόμβους με αποτέλεσμα την απόφραξη της βαλβίδας. Το σύμβαμα αυτό οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες μετεγκριτικές αναφορές θρόμβωσης της βαλβίδας σε έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα κατά τη διάρκεια λήψης νατριούχου ενοξαπαρίνης για θρομβοπροφύλαξη. Οι έγκυες γυναίκες με μηχανική προσθετική καρδιακή βαλβίδα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής.

- *Ηλικιωμένοι*

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

- *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min) λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης. Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min) η έκθεση στη νατριούχο ενοξαπαρίνη είναι σημαντικά αυξημένη, συνιστάται προσαρμογή της δόσης του δοσολογικού εύρους που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς και σκοπούς προφύλαξης. Καμία προσαρμογή της δόσης δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία.

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

- *Χαμηλό σωματικό βάρος*

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

- *Παχύσαρκοι ασθενείς*

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

- *Υπερκαλιαιμία*

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

- *Παρακολούθηση*

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

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

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

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

Ταυτόχρονη χρήση για την οποία απαιτείται προσοχή:

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

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

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

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου:*

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

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

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένα σε ζώα έδειξαν ότι η διέλευση της ενοξαπαρίνης μέσω του πλακούντα είναι ελάχιστη.

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

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

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

#### Θηλασμός

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

Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή. Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

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

#### Συνοπτικός κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

##### *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

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

##### *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

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

##### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

- Συχνές: Κεφαλαλγία\*

##### *Αγγειακές διαταραχές*

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

##### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

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

##### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

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

##### *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

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

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

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

*Παρακλινικές εξετάσεις*

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Αιμορραγίες*

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

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

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

<sup>a</sup> όπως αιμάτωμα, εκχύμωση σε σημείο εκτός της θέσης της ένεσης, αιμάτωμα τραύματος, αιματοουρία, επίσταξη και αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.

## Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση

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

<sup>β</sup>: Αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων >400 G/L

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Σημεία και συμπτώματα

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

### Αντιμετώπιση

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

εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (το μέγιστο 60%). (Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για άλατα πρωταμίνης).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Πρόληψη της σχετιζόμενης με χειρουργική επέμβαση φλεβικής θρομβοεμβολής*

- Παρατεταμένη προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση:

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



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

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

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

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

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) ή 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως και του εικονικού φαρμάκου ως προς την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) σε παθολογικούς ασθενείς με σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας κατά τη διάρκεια οξείας νόσου (ορίζεται ως απόσταση βάδισης <10 μέτρων για ≤3 ημέρες). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III ή IV κατά NYHA), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή επιπλεγμένη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία λοίμωξη ή οξεία ρευματική νόσο, εάν

σχετιζόταν με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για VTE (ηλικία  $\geq 75$  ετών, καρκίνος, προηγούμενη VTE, παχυσαρκία, κίρσοι, ορμονοθεραπεία και χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST*

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

χορηγήθηκαν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μία ελάχιστη περίοδο διάρκειας οκτώ ημερών (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο).

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

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

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

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

Παρατηρήθηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (23% μείωση του σχετικού κινδύνου) ή που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (15% μείωση του σχετικού κινδύνου,  $p=0,27$  για την αλληλεπίδραση).

Το ποσοστό για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας στις 30 ημέρες (μέτρο καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ( $p<0,0001$ ) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

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

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Γενικά χαρακτηριστικά

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

### Απορρόφηση

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

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

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Αιμοδιύλιση*

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

#### *Σωματικό βάρος*

Μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά την ημέρα, υποδόρια χορήγηση δόσεων 150 IU/kg (1,5 mg/kg), η μέση AUC της αντι-Χα δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (ΔΜΣ 30-48 kg/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα στην ομάδα ελέγχου, ενώ το μέγιστο επίπεδο αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα δεν είναι αυξημένο. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται χαμηλότερη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση, η οποία είναι προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος,.

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

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.6 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{e-mail}

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10 x 4.000 IU (10 x 40 mg) ενέσιμο διάλυμα  
[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία συσκευή τύπου πένας των 3,0 mL περιέχει νατριούχο ενοξαπαρίνης αντι-Χα δραστηρότητας 40.000 IU (που ισοδυναμεί με 400 mg), που ισοδυναμεί με 10 εφάπαξ δόσεις νατριούχου ενοξαπαρίνης 4.000 IU (40 mg), + 45 mg βενζυλικής αλκοόλης σε 3,0 mL ύδωρ για ενέσιμα

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: βενζυλική αλκοόλη  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ενδείκνυται σε ενήλικες για:

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

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

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

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

- Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 2.000 IU (20 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με υποδόρια (SC) ένεση. Η προεγχειρητική έναρξη (2 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση) νατριούχου ενοξαπαρίνης στη δόση των 2.000 IU (20 mg) έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής στις χειρουργικές επεμβάσεις μέτριου κινδύνου.

Σε ασθενείς που διατρέχουν μέτριο κίνδυνο, η θεραπεία με νατριούχο ενοξαπαρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για μία ελάχιστη περίοδο 7-10 ημερών ανεξαρτήτως της κατάστασης ανάρρωσης (π.χ., κινητικότητα). Η προφύλαξη πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής δεν εμφανίζει πλέον σημαντικά μειωμένη κινητικότητα.

- Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής, η συνιστώμενη δόση είναι 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα με υποδόρια ένεση, με χορήγηση της δόσης έναρξης της θεραπείας κατά προτίμηση, 12 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Εάν η προεγχειρητική προφύλαξη με νατριούχο ενοξαπαρίνη πρέπει να ξεκινήσει νωρίτερα από τις 12 ώρες (π.χ., ασθενείς υψηλού κινδύνου που πρόκειται να υποβληθούν σε αναβληθείσα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση), η τελευταία ένεση πρέπει να χορηγείται το αργότερο 12 ώρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση ενώ η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά 12 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση.
  - Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση συνιστάται παρατεταμένη θρομβοπροφύλαξη διάρκειας έως 5 εβδομάδων.
  - Για ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κοιλίας ή πυέλου για καρκίνο συνιστάται παράταση της θρομβοπροφύλαξης για διάστημα έως 4 εβδομάδες.

*Προφύλαξη φλεβικής θρομβοεμβολής σε παθολογικούς ασθενείς*

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

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

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

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

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

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

*Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI και θεραπεία του οξέος STEMI*

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει βενζυλική αλκοόλη και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνία βρέφη και πρόωρα νεογνά (βλ. παράγραφο 4.3).

*Ηλικιωμένοι*

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

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

*Ηπατική δυσλειτουργία*

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

*Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)*

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

#### Τρόπος χορήγησης

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν πρέπει να χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού.

- Για την προφύλαξη της φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI, η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγείται μέσω υποδόριας (SC) ένεσης.
- Για το οξύ STEMI, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση bolus, ακολουθούμενη αμέσως από μία υποδόρια ένεση.

- Τεχνική υποδόριας ένεσης:

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

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

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

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

### Αλλαγή μεταξύ νατριούχου ενοξαπαρίνης και από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών

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

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

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

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

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

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

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

### Χορήγηση σε ραχιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε προφυλακτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα. Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

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

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

- *Σε δόσεις που χρησιμοποιούνται για θεραπεία*

Θα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα χωρίς παρακέντηση διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ της προηγούμενης ένεσης της νατριούχου ενοξαπαρίνης σε θεραπευτικές δόσεις και της τοποθέτησης της βελόνας ή του καθετήρα (βλ. επίσης παράγραφο 4.3). Για συνεχείς τεχνικές, θα πρέπει να τηρείται παρόμοια καθυστέρηση διάρκειας 24 ωρών πριν από την αφαίρεση του καθετήρα.

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

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

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

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

### 4.3 Αντενδείξεις

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαίσθησία στη νατριούχο ενοξαπαρίνη, στην ηπαρίνη ή στα παράγωγά της, περιλαμβανομένων άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), στη βενζυλική αλκοόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας (HIT) μέσω ανοσολογικού μηχανισμού εντός των τελευταίων 100 ημερών ή παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 )
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία και παθήσεις με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των: πρόσφατο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοήθους νεοπλασματος με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, στη σπονδυλική στήλη ή οφθαλμολογική επέμβαση, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι κίρσοι οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες
- Ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή τοποπεριοχική αναισθησία όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται για θεραπεία τις προηγούμενες 24 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).
- Δεδομένου ότι περιέχει βενζυλική αλκοόλη (βλ. παράγραφο 6.1), το σκεύασμα νατριούχου ενοξαπαρίνης σε συσκευή τύπου πέννας δεν πρέπει να χορηγείται σε νεογέννητα βρέφη ή πρόωρα νεογνά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- *Γενικές πληροφορίες*

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

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

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

- *Παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων*

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

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

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

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

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

- *Αιμορραγία*

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

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

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

- *Εργαστηριακές εξετάσεις*

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

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

- *Ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση*

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

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

επιρεάζουν την αιμόσταση, όπως τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), κατά την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση ή σε ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στη σπονδυλική στήλη ή παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης.

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

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

- *Δερματική νέκρωση / δερματική αγγειίτιδα*

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

- *Διαδικασίες Διαδερμικής Στεφανιαίας Επαναγγείωσης*

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

- *Οξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα*

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

- *Μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

Η χρήση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς για θρομβοπροφύλαξη σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις θρόμβωσης προσθετικής καρδιακής βαλβίδας σε ασθενείς με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη για θρομβοπροφύλαξη. Παράγοντες σύγχυσης, συμπεριλαμβανομένων της υποκείμενης νόσου και των μη επαρκών κλινικών δεδομένων,



περιορίζουν την αξιολόγηση αυτών των περιπτώσεων. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν έγκυες γυναίκες στις οποίες η θρόμβωση οδήγησε σε μητρικό και εμβρυϊκό θάνατο.

- *Έγκυες γυναίκες με μηχανικές προσθετικές καρδιακές βαλβίδες*

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

- *Ηλικιωμένοι*

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

- *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

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

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

- *Χαμηλό σωματικό βάρος*

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

- *Παχύσαρκοι ασθενείς*

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

- *Υπερκαλιαιμία*

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

- *Παρακολούθηση*

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

- *Βενζυλική αλκοόλη*

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό σε νεογνά έχει συσχετιστεί με θανατηφόρο «Δυσπνοϊκό σύνδρομο» (βλ. παράγραφο 4.3). Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί επίσης να προκαλέσει τοξικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 3 ετών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση με τα ακόλουθα:

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

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

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

Ταυτόχρονη χρήση για την οποία απαιτείται προσοχή:

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

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

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

- *Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου:*

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

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

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

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

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

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

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

Δεδομένου ότι βενζυλική αλκοόλη μπορεί να διέλθει μέσω του πλακούντα, συνιστάται η χρήση σκευάσματος που δεν περιέχει βενζυλική αλκοόλη.

##### Θηλασμός

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

Η από του στόματος απορρόφηση της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν είναι πιθανή. Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 15.000 ασθενείς που έλαβαν νατριούχο ενοξαπαρίνη σε κλινικές μελέτες. Αυτές περιελάμβαναν 1776 για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση ή χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, 1.169 για

προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με οξεία παθολογική νόσο και σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας, 559 για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβική θρόμβωσης (DVT) με ή χωρίς πνευμονική εμβολή (PE), 1.578 για τη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q και 10.176 για τη θεραπεία του οξέος STEMI.

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

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

#### Συνοπτικός κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

#### *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος*

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

#### *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

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

#### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

- Συχνές: Κεφαλαλγία\*

#### *Αγγειακές διαταραχές*

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

#### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων*

- Πολύ συχνές: Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (κυρίως των τρανσαμινασών > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο)

- Όχι συχνές: Ηπατοκυτταρική ηπατική βλάβη\*,
- Σπάνιες: Χολοστατική ηπατική βλάβη\*,

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

#### Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

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

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

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

#### Παρακλινικές εξετάσεις

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

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Αιμορραγίες

Αυτές περιλαμβάνουν μείζονες αιμορραγίες που αναφέρθηκαν το πολύ στο 4,2 % των ασθενών (ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση). Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Σε χειρουργικούς ασθενείς, οι αιμορραγικές επιπλοκές θεωρήθηκαν σημαντικές: (1) αν η αιμορραγία προκάλεσε σημαντικό κλινικό συμβάν ή (2) εάν συνοδεύταν από μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης  $\geq 2$  g/dL ή από μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων προϊόντων αίματος. Σε κάθε περίπτωση οι οπισθοπεριτοναϊκές και ενδοκρανιακές αιμορραγίες θεωρήθηκαν ως μείζονες. Όπως και με άλλα αντιπηκτικά, αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί επί παρουσίας σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνων, όπως: οργανικές βλάβες που ενδέχεται να αιμορραγήσουν, επεμβατικές διαδικασίες ή ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

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

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

### Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση

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

<sup>β</sup>: Αυξημένος αριθμός των αιμοπεταλίων >400 G/L

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη ως συντηρητικό σε νεογνά έχει συσχετιστεί με θανατηφόρο «Δυσπνοϊκό σύνδρομο» (βλ. παράγραφο 4.3).

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί επίσης να προκαλέσει τοξικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 3 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Σημεία και συμπτώματα

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

### Αντιμετώπιση

Οι αντιπηκτικές δράσεις μπορούν να εξουδετερωθούν σε μεγάλο βαθμό μέσω βραδείας ενδοφλέβιας ένεσης πρωταμίνης. Η δόση της πρωταμίνης εξαρτάται από τη δόση της νατριούχου ενοξαπαρίνης που ενέθηκε. 1 mg πρωταμίνης εξουδετερώνει την αντιπηκτική δράση 100 IU (1 mg) νατριούχου

ενοξαπαρίνης, αν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε εντός των προηγούμενων 8 ωρών. Μπορεί να χορηγηθεί έγχυση 0,5 mg πρωταμίνης ανά 100 IU (1 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης εάν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χορηγήθηκε περισσότερες από 8 ώρες πριν τη χορήγηση της πρωταμίνης ή εάν διαπιστώνεται ανάγκη για δεύτερη δόση πρωταμίνης. Δώδεκα (12) ώρες μετά την ένεση της νατριούχου ενοξαπαρίνης, η χορήγηση πρωταμίνης ενδέχεται να μην είναι αναγκαία. Ωστόσο, ακόμα και με υψηλές δόσεις πρωταμίνης, η αντι-Χα δραστηριότητα της νατριούχου ενοξαπαρίνης δεν εξουδετερώνεται ποτέ πλήρως (το μέγιστο 60%). (Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για άλατα πρωταμίνης).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Πρόληψη της σχετιζόμενης με χειρουργική επέμβαση φλεβικής θρομβοεμβολής*

- Παρατεταμένη προφύλαξη από VTE μετά από ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση:

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

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

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

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

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

Σε μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της νατριούχου ενοξαπαρίνης 2.000 IU (20 mg) ή 4.000 IU (40 mg) μία φορά την ημέρα υποδορίως και του εικονικού φαρμάκου ως προς την προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) σε παθολογικούς ασθενείς με σοβαρά περιορισμένη κινητικότητα κατά τη διάρκεια οξείας νόσου (ορίζεται ως απόσταση βάδισης <10 μέτρων για ≤3 ημέρες). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν



ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία III ή IV κατά NYHA), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή επιπλεγμένη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και οξεία λοίμωξη ή οξεία ρευματική νόσο, εάν σχετιζόταν με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για VTE (ηλικία  $\geq 75$  ετών, καρκίνος, προηγούμενη VTE, παχυσαρκία, κίρσοι, ορμονοθεραπεία και χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST*

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

χορηγήθηκαν έως την έξοδο από το νοσοκομείο ή για μία ελάχιστη περίοδο διάρκειας οκτώ ημερών (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο).

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

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

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

Η επωφελής δράση της νατριούχου ενοξαπαρίνης στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σταθερή σε όλες τις βασικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, ο εντοπισμός του εμφράκτου, του ιστορικού διαβήτη, του ιστορικού προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του τύπου του χορηγούμενου ινωδολυτικού και του χρόνου έως τη θεραπεία με το φάρμακο της μελέτης. Παρατηρήθηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος με τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση (23% μείωση του σχετικού κινδύνου) ή που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία (15% μείωση του σχετικού κινδύνου,  $p=0,27$  για αλληλεπίδραση).

Το ποσοστό για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου, νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας στις 30 ημέρες (μέτρο καθαρού κλινικού οφέλους) ήταν σημαντικά χαμηλότερο ( $p<0,0001$ ) στην ομάδα της νατριούχου ενοξαπαρίνης (10,1%) σε σύγκριση με την ομάδα της ηπαρίνης (12,2%), αντιπροσωπεύοντας μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 17% υπέρ της θεραπείας με νατριούχο ενοξαπαρίνη.

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

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Γενικά χαρακτηριστικά

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

### Απορρόφηση

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

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

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

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Αιμοδιύλιση*

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

#### *Σωματικό βάρος*

Μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά την ημέρα, υποδόρια χορήγηση δόσεων 150 IU/kg (1,5 mg/kg), η μέση AUC της αντι-Χα δραστηριότητας είναι οριακά υψηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε παχύσαρκους υγιείς εθελοντές (ΔΜΣ 30-48 kg/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με μη παχύσαρκα άτομα στην ομάδα ελέγχου, ενώ το μέγιστο επίπεδο αντι-Χα δραστηριότητας στο πλάσμα δεν είναι αυξημένο. Σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται χαμηλότερη κάθαρση μετά από υποδόρια χορήγηση, η οποία ήταν προσαρμοσμένη ως προς το σωματικό βάρος.

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

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

#### Υποδόρια ένεση

Να μην αναμειγνύεται με άλλα προϊόντα.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

**ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ:** [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{e-mail}

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους Μέλους (σύνδεσμος)}

## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 15.000 IU (150 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα

Ενοξαπαρίνη

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μία προγεμισμένη σύριγγα (0,2 mL) περιέχει 2.000 IU (20 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Μία προγεμισμένη σύριγγα (0,4 mL) περιέχει 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Μία προγεμισμένη σύριγγα (0,6 mL) περιέχει 6.000 IU (60 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Μία προγεμισμένη σύριγγα (0,8 mL) περιέχει 8.000 IU (80 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Μία προγεμισμένη σύριγγα (0,8 mL) περιέχει 12.000 IU (120 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Μία προγεμισμένη σύριγγα (1 mL) περιέχει 10.000 IU (100 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Μία προγεμισμένη σύριγγα (1 mL) περιέχει 15.000 IU (150 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια, ενδοφλέβια χρήση.  
Εξωσωματική χρήση (στο κύκλωμα της αιμοδιύλισης).

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και Διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{e-mail}

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 15.000 IU (150 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα  
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ενοξαπαρίνη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια / ενδοφλέβια χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΑΜΠΟΥΛΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ενοξαπαρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Μία αμπούλα (1 mL) περιέχει 10.000 IU (100 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια, ενδοφλέβια χρήση.

Εξωσωματική χρήση (στο κύκλωμα της αιμοδιύλισης).

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]  
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και Διεύθυνση}  
{Τηλέφωνο}  
{Φαξ}  
{e-mail}

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΑΜΠΟΥΛΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ενοξαπαρίνη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια / ενδοφλέβια χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 30.000 IU (300 mg)/3 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 50.000 IU (500 mg)/5 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 100.000 IU (1.000 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ενοξαπαρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο (3,0 mL) περιέχει 30.000 IU (300 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Ένα φιαλίδιο (5,0 mL) περιέχει 50.000 IU (500 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης  
Ένα φιαλίδιο (10,0 mL) περιέχει 100.000 IU (1.000 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια, ενδοφλέβια χρήση.  
Εξωσωματική χρήση (στο κύκλωμα της αιμοδιύλισης).

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]  
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και Διεύθυνση}  
{Τηλέφωνο}  
{Φαξ}  
{e-mail}

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 30.000 IU (300 mg)/3,0 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 50.000 IU (500 mg)/5,0 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 100.000 IU (1.000 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα  
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ενοξαπαρίνη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια / ενδοφλέβια χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 10.000 IU/10 mL (100 mg/10 mL) ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα  
[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ενοξαπαρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο (10,0 mL) περιέχει 10.000 IU (100 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Εξωσωματική χρήση (στο κύκλωμα της αιμοδιύλισης).

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]  
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και Διεύθυνση}  
{Τηλέφωνο}  
{Φαξ}  
{e-mail}

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**10.000 IU/10 mL (100 mg/10 mL) ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα  
[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ενοξαπαρίνη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Εξωσωματική χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LOVENOX 10 x 4.000 IU (10 x 40 mg) Συσκευή τύπου πένας  
Ενοξαπαρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 συσκευή τύπου πένας περιέχει 3,0 mL που αντιστοιχούν σε 10 εφάπαξ δόσεις 4.000 IU (40 mg) νατριούχου ενοξαπαρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

LOVENOX 10 x 4.000 IU (10 x 40 mg) Συσκευή τύπου πένας

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

LOVENOX 10 x 4.000 IU (10 x 40 mg) Συσκευή τύπου πένας  
ενοξαπαρίνη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

3,0 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

1. να λαμβάνεται .....  
στις.....

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Δ

↓

Α

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 2.000 IU (20 mg)/0,2 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 4.000 IU (40 mg)/0,4 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 6.000 IU (60 mg)/0,6 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 8.000 IU (80 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 30.000 IU (300 mg)/3 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 50.000 IU (500 mg)/5 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 100.000 IU (1.000 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 12.000 IU (120 mg)/0,8 mL ενέσιμο διάλυμα  
LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 15.000 IU (150 mg)/1 mL ενέσιμο διάλυμα

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

νατριούχος ενοξαπαρίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και ποια είναι η χρήση του**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει ένα δραστικό συστατικό που ονομάζεται νατριούχος ενοξαπαρίνη το οποίο είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH).

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δρα με δύο τρόπους.

- 1) Σταματά την περαιτέρω αύξηση των υφιστάμενων θρόμβων αίματος. Αυτό βοηθά τον οργανισμό σας να τους διασπάσει και να τους εμποδίσει να σας βλάψουν
- 2) Σταματά το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα σας.

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- Τη θεραπεία θρόμβων που υπάρχουν στο αίμα σας
- Να σταματήσει το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα σας στις ακόλουθες περιπτώσεις:
  - Πριν και μετά από μία χειρουργική επέμβαση

- Όταν έχετε μια οξεία νόσο και αντιμετωπίζετε μία περίοδο περιορισμένης κινητικότητας
- Όταν έχετε ασταθή στηθάγχη (μία πάθηση στην οποία δεν φτάνει αρκετό αίμα στην καρδιά σας)
- Μετά από καρδιακή προσβολή
- Να σταματήσει το σχηματισμό θρόμβων στους σωλήνες της συσκευής αιμοκάθαρσης (χρησιμοποιείται για άτομα με σοβαρά νεφρικά προβλήματα).

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

### Μην χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην νατριούχο ενοξαπαρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Στα σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνονται: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα των χειλιών, του προσώπου, του φάρυγγα ή της γλώσσας.
- Εάν είστε αλλεργικοί στην ηπαρίνη ή σε άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, όπως ναδροπαρίνη, τινζαπαρίνη ή δαλτεπαρίνη.
- Εάν εμφανίσατε αντίδραση στην ηπαρίνη η οποία προκάλεσε σοβαρή μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια) – η αντίδραση αυτή ονομάζεται επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία – εντός των τελευταίων 100 ημερών ή αν έχετε αντισώματα έναντι της ενοξαπαρίνης στο αίμα σας.
- Εάν εμφανίζετε βαριά αιμορραγία ή έχετε μία πάθηση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (όπως έλκος στομάχου, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς), συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Εάν χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στον οργανισμό σας και πρόκειται να υποβληθείτε σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση εντός 24 ωρών.

### Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων που περιέχει βενζυλική αλκοόλη

- Εάν ο ασθενής είναι πρόωρο ή νεογέννητο βρέφος ηλικίας έως 1 μηνός, λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής αναπνοής («δυσπνοϊκό σύνδρομο»)

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξ με άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ομάδα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι ακριβώς ίδια και δεν έχουν την ίδια δράση και τις ίδιες οδηγίες χρήσης.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) εάν:

- εμφανίσατε ποτέ αντίδραση στην ηπαρίνη που προκάλεσε σοβαρή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας
- πρόκειται να υποβληθείτε σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση (βλ. Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθητικά): θα πρέπει να τηρείται μία καθυστέρηση μεταξύ της χρήσης του Lovenox και της συγκεκριμένης διαδικασίας.σας έχει τοποθετηθεί καρδιακή βαλβίδα
- έχετε ενδοκαρδίτιδα (μία λοίμωξη της εσωτερικής επιφάνειας της καρδιάς)
- έχετε ιστορικό γαστρικού έλκους
- εμφανίσατε πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- έχετε διαβήτη ή προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία του ματιού που προκαλούνται από

διαβήτη (ονομάζεται διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)

- υποβληθήκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση στα μάτια ή στον εγκέφαλό σας
- είστε ηλικιωμένος (ηλικίας άνω των 65 ετών) και ιδιαίτερα αν είστε ηλικίας άνω των 75 ετών
- έχετε νεφρικά προβλήματα
- έχετε ηπατικά προβλήματα
- είστε λιποβαρής ή υπέρβαρος
- έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας (αυτό μπορεί να ελεγχθεί με εξέταση αίματος)
- χρησιμοποιείτε επί του παρόντος φάρμακα που επηρεάζουν την αιμορραγία (βλ. παράγραφο παρακάτω – Άλλα φάρμακα).

Μπορεί να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος προτού ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα ενόσω το χρησιμοποιείτε. Αυτό γίνεται για τον έλεγχο του επιπέδου των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια) και του καλίου στο αίμα σας.

### **Άλλα φάρμακα και LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος
- Ασπιρίνη (επίσης γνωστό και ως ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ΑΣΑ), κλοπιδογρέλη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Αλλαγή αντιπηκτικού φαρμάκου»)
- Ένεση δεξτράνης – χρησιμοποιείται για την αναπλήρωση του αίματος
- ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη, κετορολόκη ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και του πρηξίματος στην αρθρίτιδα και άλλες παθήσεις
- Πρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων παθήσεων
- Φάρμακα τα οποία αυξάνουν το επίπεδο του καλίου στο αίμα σας, όπως άλατα καλίου, διουρητικά, ορισμένα φάρμακα για καρδιακά προβλήματα.

### **Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθητικά**

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή σε χειρουργική επέμβαση στην οποία χρησιμοποιείται επισκληρίδιο ή νωτιαίο αναισθητικό, ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες). Βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)». Ενημερώστε επίσης το γιατρό σας, εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με την σπονδυλική σας στήλη ή εάν έχετε ποτέ υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος και έχετε μηχανική καρδιακή βαλβίδα, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων στο αίμα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

**Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων που περιέχει βενζυλική αλκοόλη:**

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει βενζυλική αλκοόλη [το περιεχόμενο σε βενζυλική αλκοόλη να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]. Πρόκειται για ένα συντηρητικό. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές και αλλεργικές αντιδράσεις σε βρέφη ηλικίας έως 3 ετών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε

πρόωρα βρέφη ή βρέφη ηλικίας έως 1 μηνός, λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής αναπνοής.

Σε έγκυες γυναίκες συνιστάται η χρήση του σκευάσματος LOVENOX που δεν περιέχει βενζυλική αλκοόλη.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καταγράφουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος που χρησιμοποιείτε.

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Κανονικά, το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) θα σας χορηγηθεί από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό συμβαίνει γιατί πρέπει να χορηγείται μέσω ένεσης.
- Όταν θα επιστρέψετε στο σπίτι, ενδέχεται να χρειαστεί να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και να το χορηγείτε μόνος σας (βλ. οδηγίες για το πώς να το κάνετε αυτό).
- Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) χορηγείται συνήθως μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια).
- Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χορηγηθεί στη φλέβα σας (ενδοφλεβίως) μετά από ορισμένους τύπους καρδιακής προσβολής ή χειρουργικής επέμβασης.
- Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να προστεθεί στο σωλήνα που εξέρχεται από το σώμα (αρτηριακή γραμμή) κατά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης

Μην ενίετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε μυ.

#### **Πόσο φάρμακο θα σας χορηγηθεί**

- Ο γιατρός θα αποφασίσει την ποσότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που θα σας χορηγήσει. Η ποσότητα θα εξαρτηθεί από τον λόγο για τον οποίο χρησιμοποιείται.
- Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ενδέχεται να σας χορηγηθεί μικρότερη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

#### **1. Αντιμετώπιση των θρόμβων που υπάρχουν στο αίμα σας**

- Η συνήθης δόση είναι 150 IU (1,5 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους κάθε ημέρα ή 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους δύο φορές την ημέρα.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

#### **2. Διακοπή του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα σας στις ακόλουθες περιπτώσεις:**

- ❖ *Χειρουργικές επεμβάσεις ή περίοδοι περιορισμένης κινητικότητας που οφείλεται σε μια ασθένεια*
  - Η δόση εξαρτάται από την πιθανότητα που έχετε να σχηματίσετε θρόμβο αίματος. Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) θα σας χορηγηθεί στη δόση των 2.000 IU (20 mg) ή των 4.000 IU (40 mg) κάθε ημέρα.
  - Αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, η πρώτη ένεση χορηγείται συνήθως 2 ώρες ή 12 ώρες πριν από την επέμβαση.
  - Εάν εμφανίζετε περιορισμένη κινητικότητα λόγω ασθένειας, το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) θα σας χορηγηθεί συνήθως στη δόση των 4.000 IU (40 mg) κάθε ημέρα.

- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

❖ *Μετά από καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)*

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δύο διαφορετικούς τύπους καρδιακής προσβολής που ονομάζονται STEMI (έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του διαστήματος ST) και Μη –STEMI (NSTEMI). Η ποσότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που θα σας χορηγηθεί εξαρτάται από την ηλικία σας και τον τύπο της καρδιακής προσβολής που είχατε.

Καρδιακή προσβολή τύπου NSTEMI:

- Η συνήθης δόση είναι 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες.
- Ο γιατρός συνήθως θα σας ζητήσει να πάρετε και ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ).
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

Καρδιακή προσβολή τύπου STEMI, αν είστε ηλικίας κάτω των 75 ετών:

- Θα σας χορηγηθεί αρχική δόση των 3.000 IU (30 mg) LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ως ένεση στη φλέβα σας.
- Την ίδια στιγμή θα σας χορηγηθεί και LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Η συνήθης δόση είναι 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους, κάθε 12 ώρες.
- Ο γιατρός συνήθως θα σας ζητήσει να πάρετε και ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ).
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

Καρδιακή προσβολή τύπου STEMI, αν είστε ηλικίας 75 ετών και άνω:

- Η συνήθης δόση είναι 75 IU (0,75 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους, κάθε 12 ώρες.
- Η μέγιστη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που χορηγείται για τις πρώτες δύο ενέσεις είναι 7.500 IU (75 mg).
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μία επέμβαση που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI):

Ανάλογα με το πότε σας χορηγήθηκε τελευταία φορά LOVENOX (και σχετικές ονομασίες), ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει μια επιπλέον δόση LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) πριν από την επέμβαση PCI. Αυτό γίνεται μέσω ένεσης στη φλέβα σας.

3. Διακοπή του σχηματισμού θρόμβων αίματος στους σωλήνες της συσκευής αιμοκάθαρσης

- Η συνήθης δόση είναι 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους.
- Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) προστίθεται στο σωλήνα που εξέρχεται από το σώμα (αρτηριακή γραμμή) κατά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Αυτή η ποσότητα επαρκεί συνήθως για μια 4ωρη συνεδρία. Ωστόσο, ενδέχεται ο γιατρός σας να σας χορηγήσει μια επιπλέον δόση 50 IU έως 100 IU (0,5 έως 1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους, εάν απαιτείται.

**Για προγεμισμένη σύριγγα PL:** Οδηγίες χρήσης για τη σύριγγα [Να συμπληρωθεί σε τοπικό επίπεδο]

### Αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας

- *Μετάβαση από LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε φάρμακα αραιώσης του αίματος που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ., βαρφαρίνη)*

Ο γιατρός θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε μία εξέταση αίματος που ονομάζεται INR και θα σας ενημερώσει πότε να διακόψετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες), αναλόγως.

- *Μετάβαση από φάρμακα αραιώσης του αίματος που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ., βαρφαρίνη) σε LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)*  
Διακόψτε τη λήψη του ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Ο γιατρός θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε μία εξέταση αίματος που ονομάζεται INR και θα σας ενημερώσει πότε να ξεκινήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες), αναλόγως.
- *Μετάβαση από LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε θεραπεία με άμεσο από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά.* Σταματήστε τη λήψη του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες). Ξεκινήστε να παίρνετε το άμεσο από στόματος αντιπηκτικό 0-2 ώρες πριν από τη χρονική στιγμή που θα λαμβάνετε την επόμενη ένεση, κατόπιν συνεχίστε όπως συνήθως.
- *Μετάβαση από θεραπεία με άμεσο από στόματος αντιπηκτικό σε LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)*  
Σταματήστε τη λήψη του άμεσου από στόματος αντιπηκτικού. Μην ξεκινήσετε τη θεραπεία με LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) για 12 ώρες μετά από την τελευταία δόση του άμεσου από στόματος αντιπηκτικού.

### **Χρήση σε παιδιά κι εφήβους**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους.

**Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) από την κανονική**  
Εάν πιστεύετε ότι έχετε χρησιμοποιήσει μεγαλύτερη ή μικρότερη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) από την κανονική, ενημερώστε αμέσως το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας ακόμη και αν δεν εμφανίζετε σημεία ενός προβλήματος. Στην περίπτωση που ένα παιδί χορηγήσει με ένεση ή καταπιεί το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) κατά λάθος, μεταφέρετέ το απευθείας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε στον εαυτό σας μία δόση, χορηγήστε τη μόλις το θυμηθείτε. Μην χορηγήσετε στον εαυτό σας διπλή δόση την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Η τήρηση ημερολογίου μπορεί να σας βοηθήσει να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε παραλείψει κάποια δόση.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.  
Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) έως ότου ο γιατρός σας αποφασίσει ότι πρέπει να τις διακόψετε. Εάν σταματήσετε, μπορεί να σχηματιστεί θρόμβος στο αίμα, το οποίο μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως και τα άλλα παρόμοια φάρμακα (φάρμακα για τη μείωση της πήκτικότητας του αίματος), το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία η οποία δυνητικά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αιμορραγία μπορεί να μην είναι εμφανής.

Εάν εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα αιμορραγίας που δεν σταματά από μόνο του ή εάν εμφανίσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κούραση, χλωμό δέρμα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο), συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενή παρακολούθηση ή να σας αλλάξει το φάρμακο.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και απευθυνθείτε αμέσως στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, το φάρυγγα ή των ματιών).

Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σημείο απόφραξης αιμοφόρου αγγείου από θρόμβο αίματος, όπως:

- πόνος από κράμπες, κοκκίνισμα, θερμότητα ή πρήξιμο σε ένα από τα πόδια σας – πρόκειται για συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης
- δύσπνοια, πόνο στο θώρακα, λιποθυμία ή αιμόπτυση – πρόκειται για συμπτώματα πνευμονικής εμβολής

Εάν εμφανίζετε επώδυνο εξάνθημα με σκούρες ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα που δεν φεύγουν όταν εφαρμόζετε πίεση πάνω τους.

Ο γιατρός μπορεί να σας ζητήσει να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για έλεγχο του αριθμού των αιμοπεταλίων σας.

### **Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία
- Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μελανιάζετε ευκολότερα από ότι συνήθως. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αιματολογικό πρόβλημα με χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων.
- Ρόδινες περιοχές στο δέρμα σας. Αυτές είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν στην περιοχή στην οποία σας χορηγήθηκε η ένεση με LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).
- Δερματικό εξάνθημα (κνησμός, κνίδωση).
- Ερυθρό και κνησμάδες δέρμα.
- Μωλωπισμός ή πόνος της θέση ένεσης.
- Μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων.
- Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πονοκέφαλος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος. Αυτό μπορεί να είναι σημείο αιμορραγίας στον εγκέφαλο.
- Αίσθημα ευαισθησίας και πρηξίματος στο στόμαχο. Ενδέχεται να έχετε αιμορραγία στο στόμαχο.
- Μεγάλες, ερυθρές, ακανόνιστου σχήματος δερματικές αλλοιώσεις με ή χωρίς φλύκταινες.
- Ερεθισμός δέρματος (τοπικός ερεθισμός).
- Παρατηρείτε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών σας και τα ούρα αποκτούν πιο σκούρα απόχρωση. Αυτό μπορεί να είναι πρόβλημα στο συκώτι.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή αναπνευστικά προβλήματα, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του φάρυγγα ή της γλώσσας.
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε άτομα με νεφρικά προβλήματα ή διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να το ελέγξει με αιματολογική εξέταση.
- Αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να το ελέγξει με αιματολογική εξέταση.

- Τριχόπτωση.
- Οστεοπόρωση (μία πάθηση στην οποία τα οστά σας είναι πιο πιθανό να σπάσουν) μετά από μακροχρόνια χρήση.
- Μυρμηκίαση, μούδιασμα και μυϊκή αδυναμία (ειδικά στο κάτω μέρος του σώματός σας) όταν υποβληθήκατε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή νωτιαία αναισθησία.
- Απώλεια του ελέγχου της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου σας (με αποτέλεσμα να μην μπορείτε να ελέγξετε πότε θα πάτε στην τουαλέτα).
- Σκληρή μάζα ή εξόγκωμα στη θέση της ένεσης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε {περιγραφή των ορατών σημείων αλλοίωσης}.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

- Η δραστική ουσία είναι η νατριούχος ενοξαπαρίνη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

##### **Εμφάνιση του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και περιεχόμενα της συσκευασίας**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

##### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] [Για διαδικασίες παραπομπής]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}



{Φαξ}  
{e-mail}

**Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη-Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:**

{Όνομα του κράτους-μέλους} {Όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος}  
{Όνομα του κράτους-μέλους} {Όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος}

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] *[Για διαδικασίες παραπομπής, κατά περίπτωση]*

**Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE} {μήνας EEEE}.**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους μέλους (σύνδεσμος)}

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

**LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/10 mL ενέσιμο διάλυμα**  
[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

νατριούχος ενοξαπαρίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και ποια είναι η χρήση του**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει ένα δραστικό συστατικό που ονομάζεται νατριούχος ενοξαπαρίνη το οποίο είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH).

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δρα με δύο τρόπους.

- 1) Σταματά την περαιτέρω αύξηση των υφιστάμενων θρόμβων αίματος. Αυτό βοηθά τον οργανισμό σας να τους διασπάσει και να τους εμποδίσει να σας βλάψουν
- 2) Σταματά το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα σας.

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10.000 IU (100 mg)/10 mL χρησιμοποιείται για να σταματήσει το σχηματισμό θρόμβων αίματος στους σωλήνες της συσκευής αιμοκάθαρσης (χρησιμοποιείται για άτομα με σοβαρά νεφρικά προβλήματα).

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

**Μην χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην νατριούχο ενοξαπαρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Στα σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνονται: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα των χειλιών, του προσώπου, του φάρυγγα ή της γλώσσας.
- Εάν είστε αλλεργικοί στην ηπαρίνη ή σε άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, όπως ναδροπαρίνη, τινζαπαρίνη ή δαλτεπαρίνη.

- Εάν εμφανίσατε αντίδραση στην ηπαρίνη η οποία προκάλεσε σοβαρή μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια) – η αντίδραση αυτή ονομάζεται επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία – εντός των τελευταίων 100 ημερών ή αν έχετε αντισώματα έναντι της ενοξαπαρίνης στο αίμα σας.
- Εάν εμφανίζετε βαριά αιμορραγία ή έχετε μία πάθηση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (όπως έλκος στομάχου, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς), συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Εάν χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στον οργανισμό σας και πρόκειται να υποβληθείτε σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση εντός 24 ωρών.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξ με άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ομάδα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH). Αυτό δεν πρέπει να γίνεται επειδή δεν είναι ακριβώς ίδια και δεν έχουν την ίδια δράση και τις ίδιες οδηγίες χρήσης.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) εάν:

- εμφανίσατε ποτέ αντίδραση στην ηπαρίνη που προκάλεσε σοβαρή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας
- πρόκειται να υποβληθείτε σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση (βλ. Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθητικά): θα πρέπει να τηρείται μία καθυστέρηση μεταξύ της χρήσης του Lovenox και της συγκεκριμένης διαδικασίας.σας έχει τοποθετηθεί καρδιακή βαλβίδα
- έχετε ενδοκαρδίτιδα (μία λοίμωξη της εσωτερικής επιφάνειας της καρδιάς)
- έχετε ιστορικό γαστρικού έλκους
- εμφανίσατε πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- έχετε διαβήτη ή προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία του ματιού που προκαλούνται από διαβήτη (ονομάζεται διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)
- υποβλήθηκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση στα μάτια ή στον εγκέφαλό σας
- είστε ηλικιωμένος (ηλικίας άνω των 65 ετών) και ιδιαίτερα αν είστε ηλικίας άνω των 75 ετών
- έχετε ηπατικά προβλήματα
- είστε λιποβαρής ή υπέρβαρος
- έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας (αυτό μπορεί να ελεγχθεί εξέτασης αίματος)
- χρησιμοποιείτε επί του παρόντος φάρμακα που επηρεάζουν την αιμορραγία (βλ. παράγραφο παρακάτω – “Άλλα φάρμακα”).

Μπορεί να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος προτού ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα ενόσω το χρησιμοποιείτε. Αυτό γίνεται για τον έλεγχο του επιπέδου των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια) και του καλίου στο αίμα σας.

### **Άλλα φάρμακα και LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος
- Ασπιρίνη (επίσης γνωστό και ως ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ΑΣΑ), κλοπιδογρέλη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα
- Ένεση δεξτράνης – χρησιμοποιείται για την αναπλήρωση του αίματος

- ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη, κετορολάκη ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και του πρηξίματος στην αρθρίτιδα και άλλες παθήσεις
- Πρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων παθήσεων
- Φάρμακα τα οποία αυξάνουν το επίπεδο του καλίου στο αίμα σας, όπως άλατα καλίου, διουρητικά, ορισμένα φάρμακα για καρδιακά προβλήματα.

### **Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθητικά**

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή σε χειρουργική επέμβαση στην οποία χρησιμοποιείται επισκληρίδιο ή νωτιαίο αναισθητικό, ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες). Βλ. «Μην χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)». Ενημερώστε επίσης το γιατρό σας, εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με την σπονδυλική σας στήλη ή εάν έχετε ποτέ υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος και έχετε μηχανική καρδιακή βαλβίδα, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων στο αίμα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καταγράφουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος που χρησιμοποιείτε.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Κανονικά, το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) θα σας χορηγηθεί από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό συμβαίνει γιατί πρέπει να χορηγείται μέσω ένεσης.
- Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) προστίθεται στο σωλήνα που εξέρχεται από το σώμα (αρτηριακή γραμμή) κατά την έναρξη της συνεδρίας αιμοκάθαρσης.

Μην ενίετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε μυ.

### **Πόσο φάρμακο θα σας χορηγηθεί**

Ο γιατρός θα αποφασίσει την ποσότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που θα σας χορηγήσει.

Η συνήθης δόση είναι 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους.

Αυτή η ποσότητα επαρκεί συνήθως για μια 4ωρη συνεδρία. Ωστόσο, ενδέχεται ο γιατρός σας να σας χορηγήσει μια επιπλέον δόση 50 IU έως 100 IU (0,5 έως 1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους, εάν απαιτείται.

### **Χρήση σε παιδιά κι εφήβους**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) από την κανονική**

Εάν πιστεύετε ότι έχετε πάρει μεγαλύτερη η μικρότερη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) από την κανονική, ενημερώστε αμέσως το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας ακόμη και αν δεν εμφανίζετε σημεία ενός προβλήματος. Στην περίπτωση που ένα παιδί χορηγήσει με ένεση ή καταπιεί το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) κατά λάθος, μεταφέρετέ το απευθείας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως και τα άλλα παρόμοια φάρμακα (φάρμακα για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος), το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία η οποία δυνητικά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αιμορραγία μπορεί να μην είναι εμφανής.

Εάν εμφανίσετε κάποιο σύμβαμα αιμορραγίας που δεν σταματά από μόνο του ή εάν εμφανίσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κούραση, χλωμό δέρμα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο), συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενή παρακολούθηση ή να σας αλλάξει το φάρμακο.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και απευθυνθείτε αμέσως στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, το φάρυγγα ή των ματιών).

Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας

- Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σημείο απόφραξης αιμοφόρου αγγείου από θρόμβο αίματος, όπως:
  - πόνος από κράμπες, κοκκίνισμα, θερμότητα ή πρήξιμο σε ένα από τα κάτω άκρα σας – πρόκειται για συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης
  - δύσπνοια, πόνος στο θώρακα, λιποθυμία ή αιμόπτυση – πρόκειται για συμπτώματα πνευμονικής εμβολής
- Εάν εμφανίζετε επώδυνο εξάνθημα με σκούρες ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα που δεν φεύγουν όταν εφαρμόζετε πίεση πάνω τους.

Ο γιατρός μπορεί να σας ζητήσει να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για έλεγχο του αριθμού των αιμοπεταλίων σας.

### **Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία
- Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μελανιάζετε ευκολότερα από ότι συνήθως. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αιματολογικό πρόβλημα με χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων.
- Ρόδινες περιοχές στο δέρμα σας. Αυτές είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν στην περιοχή στην οποία σας χορηγήθηκε η ένεση με LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).
- Δερματικό εξάνθημα (κνησμός, κνίδωση).

- Ερυθρό και κνησμώδες δέρμα.
- Μωλωπισμός ή πόνος της θέση ένεσης.
- Μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων.
- Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πονοκέφαλος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Ξαφνικόςσοβαρός πονοκέφαλος. Αυτό μπορεί να είναι σημείο αιμορραγίας στον εγκέφαλο.
- Αίσθημα ευαισθησίας και πρηξίματος στο στόμαχο. Ενδέχεται να έχετε αιμορραγία στο στόμαχο.
- Μεγάλες, ερυθρές, ακανόνιστου σχήματος δερματικές αλλοιώσεις με ή χωρίς φλύκταινες.
- Ερεθισμός δέρματος (τοπικός ερεθισμός).
- Παρατηρείτε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών σας και τα ούρα αποκτούν πιο σκούρα απόχρωση. Αυτό μπορεί να είναι πρόβλημα στο συκώτι.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή αναπνευστικά προβλήματα, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του φάρυγγα ή της γλώσσας.
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε άτομα με νεφρικά προβλήματα ή διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να το ελέγξει με αιματολογική εξέταση.
- Αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να το ελέγξει με αιματολογική εξέταση.
- Τριχόπτωση.
- Οστεοπόρωση (μία πάθηση στην οποία τα οστά σας είναι πιο πιθανό να σπάσουν) μετά από μακροχρόνια χρήση.
- Μυρμηκίαση, μούδιασμα και μυϊκή αδυναμία (ειδικά στο κάτω μέρος του σώματός σας) όταν υποβληθήκατε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή νωτιαία αναισθησία.
- Απώλεια του ελέγχου της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου σας (με αποτέλεσμα να μην μπορείτε να ελέγξετε πότε θα πάτε στην τουαλέτα).
- Σκληρή μάζα ή εξόγκωμα στη θέση της ένεσης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε {περιγραφή των ορατών σημείων αλλοίωσης}.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

- Η δραστική ουσία είναι η νατριούχος ενοξαπαρίνη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **Εμφάνιση του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και περιεχόμενα της συσκευασίας**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] *[Για διαδικασίες παραπομπής]*

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{e-mail}

### **Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη-Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:**

{Όνομα του κράτους-μέλους} {Όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος}

{Όνομα του κράτους-μέλους} {Όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος}

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] *[Για διαδικασίες παραπομπής, κατά περίπτωση]*

**Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE} {μήνας EEEE}.**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους μέλους (σύνδεσμος)}

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

**LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) 10 δόσεις x 4.000 IU (10 x 40 mg) ενέσιμο διάλυμα σε συσκευή τύπου πέννας**

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

νατριούχος ενοξαπαρίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
6. Πώς να φυλάσσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και ποια είναι η χρήση του**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει ένα δραστικό συστατικό που ονομάζεται νατριούχος ενοξαπαρίνη το οποίο είναι μία ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH).

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δρα με δύο τρόπους.

- 1) Σταματά την περαιτέρω αύξηση των υφιστάμενων θρόμβων αίματος. Αυτό βοηθά τον οργανισμό σας να τους διασπάσει και να τους εμποδίσει να σας βλάψουν
- 2) Σταματά το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα σας.

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε συσκευή τύπου πέννας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- Τη θεραπεία θρόμβων που υπάρχουν στο αίμα σας
- Να σταματήσει το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα σας στις ακόλουθες περιπτώσεις:
  - ο Πριν και μετά από μία χειρουργική επέμβαση
  - ο Όταν έχετε μια οξεία νόσο και αντιμετωπίζετε μία περίοδο περιορισμένης κινητικότητας
  - ο Όταν έχετε ασταθή στηθάγχη (μία πάθηση στην οποία δεν φτάνει αρκετό αίμα στην καρδιά σας)
  - ο Μετά από καρδιακή προσβολή



## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

### Μην χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην νατριούχο ενοξαπαρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Στα σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνονται: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή αναπνευστικά προβλήματα, οίδημα των χειλιών, του προσώπου, του φάρυγγα ή της γλώσσας.
- Εάν είστε αλλεργικοί στην ηπαρίνη ή σε άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, όπως ναδροπαρίνη, τινζαπαρίνη ή δαλτεπαρίνη.
- Εάν εμφανίσατε αντίδραση στην ηπαρίνη η οποία προκάλεσε σοβαρή μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια) – η αντίδραση αυτή ονομάζεται επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοπενία – εντός των τελευταίων 100 ημερών ή αν έχετε αντισώματα έναντι της ενοξαπαρίνης στο αίμα σας.
- Εάν εμφανίζετε βαριά αιμορραγία ή έχετε μία πάθηση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (όπως έλκος στομάχου, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς), συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Εάν χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στον οργανισμό σας και πρόκειται να υποβληθείτε σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση εντός 24 ωρών.
- Εάν ο ασθενής είναι πρόωρο ή νεογέννητο βρέφος ηλικίας έως 1 μηνός, λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής αναπνοής («δυσπνοϊκό σύνδρομο»)

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξ με άλλα φάρμακα που ανήκουν στην ομάδα των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους. Αυτό δεν πρέπει να γίνεται επειδή δεν είναι ακριβώς ίδια και δεν έχουν την ίδια δράση και τις ίδιες οδηγίες χρήσης.

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) εάν:

- εμφανίσατε ποτέ αντίδραση στην ηπαρίνη που προκάλεσε σοβαρή μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας
- πρόκειται να υποβληθείτε σε ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση (βλ. Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθητικά): θα πρέπει να τηρείται μία καθυστέρηση μεταξύ της χρήσης του Lovenox και της συγκεκριμένης διαδικασίας.
- σας έχει τοποθετηθεί καρδιακή βαλβίδα
- έχετε ιστορικό γαστρικού έλκους
- έχετε ενδοκαρδίτιδα (μία λοίμωξη της εσωτερικής επιφάνειας της καρδιάς)
- εμφανίσατε πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- έχετε διαβήτη ή προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία του ματιού που προκαλούνται από διαβήτη (ονομάζεται διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)
- υποβλήθηκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση στα μάτια ή στον εγκέφαλό σας
- είστε ηλικιωμένος (ηλικίας άνω των 65 ετών) και ιδιαίτερα αν είστε ηλικίας άνω των 75 ετών
- έχετε νεφρικά προβλήματα
- έχετε ηπατικά προβλήματα
- είστε λιποβαρής ή υπέρβαρος
- έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας (αυτό μπορεί να ελεγχθεί με εξέταση αίματος)

- χρησιμοποιείτε επί του παρόντος φάρμακα που επηρεάζουν την αιμορραγία (βλ. παράγραφο παρακάτω – Άλλα φάρμακα).

Μπορεί να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος προτού ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο καθώς και σε τακτά χρονικά διαστήματα ενόσω το χρησιμοποιείτε. Αυτό γίνεται για τον έλεγχο του επιπέδου των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια) και του καλίου στο αίμα σας.

### **Άλλα φάρμακα και LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος
- Ασπιρίνη (επίσης γνωστό και ως ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ΑΣΑ), κλοπιδογρέλη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα (βλ. επίσης παράγραφο 3, “Αλλαγή αντιπηκτικού φαρμάκου”)
- Ένεση δεξτράνης – χρησιμοποιείται για την αναπλήρωση του αίματος
- ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη, κετορολόκη ή άλλα φάρμακα που είναι γνωστά ως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και του πρηξίματος στην αρθρίτιδα και άλλες παθήσεις
- Πρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων παθήσεων
- Φάρμακα τα οποία αυξάνουν το επίπεδο του καλίου στο αίμα σας, όπως άλατα καλίου, διουρητικά, ορισμένα φάρμακα για καρδιακά προβλήματα.

### **Χειρουργικές επεμβάσεις και αναισθητικά**

Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε οσφυονοτιαία παρακέντηση ή σε χειρουργική επέμβαση στην οποία χρησιμοποιείται επισκληρίδιο ή νωτιαίο αναισθητικό, ενημερώστε το γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες). Βλέπε «Μην χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)». Ενημερώστε επίσης το γιατρό σας, εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με την σπονδυλική σας στήλη ή εάν έχετε ποτέ υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στη σπονδυλική στήλη.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος και έχετε μηχανική καρδιακή βαλβίδα, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων στο αίμα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να το συζητήσει αυτό μαζί σας.

Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) περιέχει βενζυλική αλκοόλη [το περιεχόμενο σε βενζυλική αλκοόλη να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]. Πρόκειται για ένα συντηρητικό. Μπορεί να προκαλέσει τοξικές και αλλεργικές αντιδράσεις σε βρέφη ηλικίας έως 3 ετών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε πρόωρα βρέφη ή βρέφη ηλικίας έως 1 μηνός, λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής αναπνοής.

Σε έγκυες γυναίκες συνιστάται η χρήση του σκευάσματος LOVENOX που δεν περιέχει βενζυλική αλκοόλη.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καταγράφουν την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος που χρησιμοποιείτε.

### 3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) χορηγείται συνήθως μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια).
- Όταν πάτε στο σπίτι, μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσετε να χρησιμοποιείται το Lovenox (και σχετικές ονομασίες) και να το χορηγήσετε στον εαυτό σας (βλ. παρακάτω οδηγίες για το πώς να το κάνετε αυτό).

Μην ενίετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε μυ.

#### Πόσο φάρμακο θα σας χορηγηθεί

- Ο γιατρός θα αποφασίσει την ποσότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που θα σας χορηγήσει. Η ποσότητα θα εξαρτηθεί από τον λόγο για τον οποίο χρησιμοποιείται.
- Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ενδέχεται να σας χορηγηθεί μικρότερη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

#### 1. Αντιμετώπιση των θρόμβων που υπάρχουν στο αίμα σας

- Η συνήθης δόση είναι 150 IU (1,5 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους κάθε ημέρα ή 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους δύο φορές την ημέρα.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

#### 2. Διακοπή του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα σας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

❖ *Χειρουργικές επεμβάσεις ή περίοδοι περιορισμένης κινητικότητας που οφείλεται σε μια ασθένεια*

- Η δόση εξαρτάται από την πιθανότητα που έχετε να σχηματίσετε θρόμβο αίματος. Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) θα σας χορηγηθεί στη δόση των 2.000 IU (20 mg) ή των 4.000 IU (40 mg) κάθε ημέρα.
- Αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, η πρώτη ένεση χορηγείται συνήθως 2 ώρες ή 12 ώρες πριν από την επέμβαση.
- Εάν εμφανίζετε περιορισμένη κινητικότητα λόγω ασθένειας, το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) θα σας χορηγηθεί συνήθως στη δόση των 4.000 IU (40 mg) κάθε ημέρα.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

❖ *Μετά από καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)*

Το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δύο διαφορετικούς τύπους καρδιακής προσβολής που ονομάζονται STEMI (έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρπωση του διαστήματος ST) και Μη-STEMI (NSTEMI). Η ποσότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που θα σας χορηγηθεί εξαρτάται από την ηλικία σας και τον τύπο της καρδιακής προσβολής που είχατε.

#### Καρδιακή προσβολή τύπου NSTEMI:

- Η συνήθης δόση είναι 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό σωματικού βάρους κάθε 12 ώρες.
- Ο γιατρός συνήθως θα σας ζητήσει να πάρετε και ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ).

- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

Καρδιακή προσβολή τύπου STEMI, αν είστε ηλικίας κάτω των 75 ετών:

- Θα σας χορηγηθεί αρχική δόση των 3.000 IU (30 mg) LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ως ένεση στη φλέβα σας.
- Την ίδια στιγμή θα σας χορηγηθεί και LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση). Η συνήθης δόση είναι 100 IU (1 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους, κάθε 12 ώρες.
- Ο γιατρός συνήθως θα σας ζητήσει να πάρετε και ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ).
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

Καρδιακή προσβολή τύπου STEMI, αν είστε ηλικίας 75 ετών και άνω:

- Η συνήθης δόση είναι 75 IU (0,75 mg) για κάθε κιλό του σωματικού σας βάρους, κάθε 12 ώρες.
- Η μέγιστη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) που χορηγείται για τις πρώτες δύο ενέσεις είναι 7.500 IU (75 mg).
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λάβετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μία επέμβαση που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI):

Ανάλογα με το πότε σας χορηγήθηκε τελευταία φορά LOVENOX (και σχετικές ονομασίες), ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει μια επιπλέον δόση LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) πριν από την επέμβαση PCI. Αυτό γίνεται μέσω ένεσης στη φλέβα σας.

Οδηγίες χρήσης για τη συσκευή τύπου πέννας [Να συμπληρωθεί σε τοπικό επίπεδο]

#### **Αλλαγή της αντιπηκτικής θεραπείας**

- *Μετάβαση από LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε φάρμακα αραιώσης του αίματος που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ., βαρφαρίνη)*  
Ο γιατρός θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε μία εξέταση αίματος που ονομάζεται INR και θα σας ενημερώσει πότε να διακόψετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες), αναλόγως.
- *Μετάβαση από φάρμακα αραιώσης του αίματος που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ., βαρφαρίνη) σε LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)*  
Διακόψτε τη λήψη του ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Ο γιατρός θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε μία εξέταση αίματος που ονομάζεται INR και θα σας ενημερώσει πότε να ξεκινήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες), αναλόγως.
- *Μετάβαση από LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) σε θεραπεία με άμεσα από στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά*  
Σταματήστε τη λήψη του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες). Ξεκινήστε να παίρνετε το άμεσο από στόματος αντιπηκτικό 0-2 ώρες πριν από τη χρονική στιγμή που θα λαμβάνετε την επόμενη ένεση, κατόπιν συνεχίστε όπως συνήθως.
- *Μετάβαση από θεραπεία με άμεσο από στόματος αντιπηκτικό σε LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)*  
Σταματήστε τη λήψη του άμεσου από στόματος αντιπηκτικού. Μην ξεκινήσετε τη θεραπεία με LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) για 12 ώρες μετά από την τελευταία δόση του άμεσου από στόματος αντιπηκτικού.

### **Χρήση σε παιδιά κι εφήβους**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιά και εφήβους.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) από την κανονική**

Εάν πιστεύετε ότι έχετε χρησιμοποιήσει μεγαλύτερη ή μικρότερη ποσότητα LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) από την κανονική, ενημερώστε αμέσως το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας ακόμη και αν δεν εμφανίζετε σημεία ενός προβλήματος. Στην περίπτωση που ένα παιδί χορηγήσει με ένεση ή καταπιεί το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) κατά λάθος, μεταφέρετέ το απευθείας στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε στον εαυτό σας μία δόση, χορηγήστε τη μόλις το θυμηθείτε. Μην χορηγήσετε στον εαυτό σας διπλή δόση την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Η τήρηση ημερολογίου μπορεί να σας βοηθήσει να βεβαιωθείτε ότι δεν έχετε παραλείψει κάποια δόση.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιήσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) έως ότου ο γιατρός σας αποφασίσει ότι πρέπει να τις διακόψετε. Εάν σταματήσετε, μπορεί να σχηματιστεί θρόμβος στο αίμα, το οποίο μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως και τα άλλα παρόμοια φάρμακα (φάρμακα για τη μείωση της πήκτικότητας του αίματος), το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία η οποία μπορεί δυνητικά να είναι απειλητική για τη ζωή. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αιμορραγία μπορεί να μην είναι εμφανής.

Εάν εμφανίσετε κάποιο σύμβαμα αιμορραγίας που δεν σταματά από μόνο του ή εάν εμφανίσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κούραση, χλωμό δέρμα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο), συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενή παρακολούθηση ή να σας αλλάξει το φάρμακο.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και απευθυνθείτε αμέσως στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, το φάρυγγα ή των ματιών).

Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας

- Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σημείο απόφραξης αιμοφόρου αγγείου από θρόμβο αίματος, όπως:
  - πόνος από κράμπες, κοκκίνισμα, θερμότητα ή πρήξιμοσε ένα από τα κάτω άκρα σας – πρόκειται για συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης
  - δύσπνοια, πόνος στο θώρακα, λιποθυμία ή αιμόπτυση – πρόκειται για συμπτώματα πνευμονικής εμβολής
- Εάν εμφανίζετε επώδυνο εξάνθημα με σκούρες ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα που δεν φεύγουν όταν εφαρμόζετε πίεση πάνω τους.

Ο γιατρός μπορεί να σας ζητήσει να υποβληθείτε σε εξέταση αίματος για έλεγχο του αριθμού των αιμοπεταλίων σας.

### **Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία
- Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μελανιάζετε ευκολότερα από ότι συνήθως. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αιματολογικό πρόβλημα με χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων.
- Ρόδινες περιοχές στο δέρμα σας. Αυτές είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν στην περιοχή στην οποία σας χορηγήθηκε η ένεση με LOVENOX (και σχετικές ονομασίες).
- Δερματικό εξάνθημα (κνησμός, κνίδωση).
- Ερυθρό και κνησμάδες δέρμα.
- Μωλωπισμός ή πόνος της θέση ένεσης.
- Μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων.
- Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πονοκέφαλος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος. Αυτό μπορεί να είναι σημείο αιμορραγίας στον εγκέφαλο.
- Αίσθημα ευαισθησίας και πρηξίματος στο στόμαχο. Ενδέχεται να έχετε αιμορραγία στο στόμαχο.
- Μεγάλες, ερυθρές, ακανόνιστου σχήματος δερματικές αλλοιώσεις με ή χωρίς φλύκταινες.
- Ερεθισμός δέρματος (τοπικός ερεθισμός).
- Παρατηρείτε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών σας και τα ούρα αποκτούν πιο σκούρα απόχρωση. Αυτό μπορεί να είναι πρόβλημα στο συκώτι.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν: εξάνθημα, προβλήματα στην κατάποση ή αναπνευστικά προβλήματα, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του φάρυγγα ή της γλώσσας.
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε άτομα με νεφρικά προβλήματα ή διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να το ελέγξει με αιματολογική εξέταση.
- Αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να το ελέγξει με αιματολογική εξέταση.
- Τριχόπτωση.
- Οστεοπόρωση (μία πάθηση στην οποία τα οστά σας είναι πιο πιθανό να σπάσουν) μετά από μακροχρόνια χρήση.
- Μυρμηκίαση, μούδιασμα και μυϊκή αδυναμία (ειδικά στο κάτω μέρος του σώματός σας) όταν υποβλήθηκατε σε οσφυονωτιαία παρακέντηση ή νωτιαία αναισθησία.
- Απώλεια του ελέγχου της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου σας (με αποτέλεσμα να μην μπορείτε να ελέγξετε πότε θα πάτε στην τουαλέτα).
- Σκληρή μάζα ή εξόγκωμα στη θέση της ένεσης.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε {περιγραφή των ορατών σημείων αλλοίωσης}.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το LOVENOX (και σχετικές ονομασίες)

- Η δραστική ουσία είναι η νατριούχος ενοξαπαρίνη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### Εμφάνιση του LOVENOX (και σχετικές ονομασίες) και περιεχόμενα της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] *[Για διαδικασίες παραπομπής]*

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{Φαξ}

{e-mail}

**Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη-Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:**

{Όνομα του κράτους-μέλους} {Όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος}

{Όνομα του κράτους-μέλους} {Όνομα του φαρμακευτικού προϊόντος}

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο] *[Για διαδικασίες παραπομπής, κατά περίπτωση]*

**Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE} {μήνας EEEE}.**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο {ονομασία του Εθνικού Οργανισμού του Κράτους μέλους (σύνδεσμος)}