

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció:

- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció

- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 50 000 NE (500 mg)/5 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 100 000 NE (1 000 mg)/10 ml oldatos injekció

15 000 NE/ml (150 mg/ml) oldatos injekció:

- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció
- LOVENOX (és egyéb elnevezések) 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció

[Lásd I. melléklet –A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 000 NE/ml (100 mg/ml) oldatos injekció

Előretöltött fecskendők:

2000 NE (20 mg) /0,2 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 2 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 20 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,2 ml vizes oldatban.

4000 NE (40 mg) /0,4 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 4000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 40 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,4 ml vizes oldatban.

6000 NE (60 mg) /0,6 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 6000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 60 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,6 ml vizes oldatban.

8000 NE (80 mg) /0,8 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 8000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 80 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml vizes oldatban.

10 000 NE (100 mg) /1,0 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1,0 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Ampullák

10 000 NE (100 mg) /1,0 ml

Minden egyes ampulla 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1,0 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Többadagos injekciós üveg:

30 000 NE (300 mg) /3 ml

Egy injekciós üveg 30 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 300 mg-nak) enoxaparin-nátriumot + 45 mg benzil-alkoholt tartalmaz 3,0 ml vizes oldatban.

50 000 NE (500 mg) /5 ml

Egy injekciós üveg 50 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 500 mg-nak) enoxaparin-nátriumot + 75 mg benzil-alkoholt tartalmaz 5,0 ml vizes oldatban.

100 000 NE (1000 mg)/10 ml

Egy injekciós üveg 100 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 1000 mg-nak) enoxaparin-nátriumot + 150 mg benzil-alkoholt tartalmaz 10,0 ml vizes oldatban.

Ismert hatású segédanyag(ok): benzil-alkohol.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

15 000 NE/ml (150 mg/ml) oldatos injekció

Előretöltött fecskendők:

12 000 NE (120 mg) / 0,8 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 12 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 120 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 0,8 ml vizes oldatban.

15 000 NE (150 mg) / 1 ml

Minden egyes előretöltött fecskendő 15 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 150 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 1,0 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

LOVENOX (és egyéb elnevezések) felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában. A sebészeti beavatkozás előtt (2 órával a műtétet megelőzően) beadott 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknek az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdni. Amennyiben a műtét előtti 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtétet után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknek kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy kismedencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknek

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután injekció formájában.

Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium sc. injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, például túlsúlyosaknál, a tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknek, a visszatérő VTE-ben vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 pont végén).

Hemodialízis során trombusképződés megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

Vérzés szempontjából nagy rizikójú betegeknek az adagot 50 NE/kg (0,5 mg/kg)-ra kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg (0,75 mg/kg)-ra egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után, további 50–100 NE/kg (0,5–1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akiknél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmazták, vagy azt hemodialízis közben adták be.

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában, egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2–8 nap.
Amennyiben nem ellenjavallt, acetilszalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetilszalicilsavval még nem kezelt betegeknél), majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE [100 mg-ot]). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytaaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdeni (75–325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig, vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a kórházi elbocsátás időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus vagy nem fibrinspecifikus), az enoxaparin a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.
 - o 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az „Idősek” bekezdésben.
 - o Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó szubkután injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injekció

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) benzil-alkoholt tartalmaz, ezért újszülötteknek és koraszülötteknek nem adható (lásd 4.3 pont).

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd később, a „Vesekárosodás” alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelése esetén tilos kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t (75 mg-ot)). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegekre vonatkozó adagolást lásd később a „Vesekárosodás” cím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetében óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

Indikáció	Adagolás
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus, plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

A javasolt adagmódosítások nem vonatkoznak a hemodialízis során történő alkalmazásra.

- Közepes és enyhe vesekárosodás
Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) intramuszkulárisan nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembóliás szövődmény profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag sc. injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.
- Hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére a dializáló kör artériás szárába adandó.

Az előretöltött, egyszer használatos fecskendő azonnali felhasználásra kész.

Az ampullák vagy a többadagos injekciós üveg használatához tuberkulin fecskendő vagy ezzel egyenértékű mérőfecskendő alkalmazása javasolt a megfelelő mennyiségű adag felszívásához.

- A sc. injekció beadásának módja:
Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.
Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

A hatóanyagvesztés elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőből nem kell a levegőbuborékot eltávolítani a beadás előtt. Ha a beadandó dózist a beteg testtömege alapján kell meghatározni, a kívánt mennyiség eléréséhez a beosztással ellátott, előretöltött fecskendőket kell használni. A főleges mennyiséget az injekció beadása előtt el kell távolítani. Kérjük vegye figyelembe, hogy bizonyos esetekben az adagot az előretöltött fecskendő beosztásával nem lehet pontosan beállítani, ilyenkor a beadandó térfogatot a hozzá közelebb eső beosztáshoz kell igazítani.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

Az injekciós tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Megjegyzés az automata biztonsági rendszerrel ellátott, előretöltött fecskendőkhöz: A biztonsági rendszer az injekció beadása végén aktiválódik (lásd a kezelési útmutatót a 6.6 pontban).

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gyógyszer mellé adott betegtájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

- Intravénás (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Akut STEMI esetén a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, melyet azonnal szubkután injekció követ.

Az intravénás injekcióhoz a többadagos injekciós üveg, és az előretöltött fecskendő egyaránt felhasználható.

Az enoxaparin-nátrium injekciót intravénásan kell alkalmazni. Nem szabad egyéb készítményekkel keverni vagy együttadni. Annak érdekében, hogy az enoxaparin-nátrium egyéb készítményekkel a beadás során ne keveredjen, a biztosított vénát az enoxaparin-nátrium intravénás bólusának beadása előtt és után megfelelő mennyiségű só- vagy dextróz oldattal át kell mosni. Az enoxaparin-nátrium biztonságosan beadható fiziológiás (0,9%) sóoldattal vagy 5%-os dextróz oldattal.

- o Kezdő 3000 NE (30 mg) bólus

A kezdő 3000 NE (30 mg) bólus beadásához az enoxaparin-nátrium mennyiségének méréséhez beosztással ellátott előretöltött fecskendőt kell alkalmazni oly módon, hogy a felesleges mennyiség eltávolítása után a fecskendőben kizárólag a 3000 NE (30 mg) beadandó adag maradjon. Ezt követően a 3000 NE (30 mg) adag közvetlenül injektálható a vénába.

- o Kiegészítő bólus PCI esetén, amennyiben az utolsó sc. alkalmazás több mint 8 órával a ballon felfújása előtt történt.

Perkután koronária intervencióval (PCI) kezelt betegeknél további egyszeri 30 NE/kg-os (0,3 mg/kg) adagot kell alkalmazni, ha az utolsó sc. alkalmazás a ballon felfújását megelőző 8 órán túl történt.

A beadandó kis mennyiségű adag pontos kiméréséhez a készítményt javasolt 300 NE/ml (3 mg/ml)-re hígítani.

A 300 NE/ml (3 mg/ml) oldat eléréséhez egy 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendőt, és egy 50 ml-es infúziós tasakot (azaz vagy fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl-oldat), vagy 5%-os dextróz oldatot) kell felhasználni a következők szerint:

Az infúziós tasakból egy fecskendő segítségével távolítsunk el 30 ml folyadékot, és ezt semmisítsük meg.

A 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmazó előretöltött fecskendő teljes hatóanyagmennyiségét fecskendezzük be az infúziós tasakban maradt 20 ml folyadékba. Óvatosan rázzuk össze a tasak tartalmát. A hígított oldatból egy fecskendő segítségével szívjuk fel a vénásan alkalmazni kívánt adagot.

A hígított oldatból beadandó mennyiség kiszámításához a következő képletet kell alkalmazni: [hígított oldat mennyisége (ml) = beteg testtömege (kg) x 0,1], vagy az alábbi táblázat szerint kell eljárni. A hígított oldat elkészítése közvetlenül a felhasználás előtt javasolt.

Iv. infúzióban beadandó mennyiség a 300 NE/ml (3 mg/ml) koncentrációra történt hígítást követően

Testtömeg	Szükséges adag 30 NE/kg (0,3 mg/kg)		A végső 300 NE (3 mg/ml) koncentrációjú hígításból beadandó mennyiség
[Kg]	NE	[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

- **Artériás szárba adagolt injekció:**

Az enoxaparin-nátrium injekciót a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a trombusképződés megelőzésére az extracorporalis rendszerben.

Váltás enoxaparin-nátriumról orális antikoagulánsra

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és K-vitamin antagonisták (Vitamin K antagonist-VKA) között*
Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio =INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelte után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálatban során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél, a VKA szedését abba kell hagyni, és az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és közvetlenül szájon át alkalmazandó antikoaguláns (direct oral anticoagulant-DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

DOAC-vel kezelt betegenél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körütekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- Megelőzés esetén alkalmazott dózisok

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelt idő megduplázása, azaz legalább 24 óra kihagyása.

Neuraxiális anesztéziával a 2 órás preoperatív enoxaparin-nátrium 2,000 IU (20 mg) adagolás megkezdése nem kompatibilis.

- Kezelésre alkalmazott dózisok

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 24 órának kell eltelnie (lásd továbbá a 4.3 pontot).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelt idő megduplázása, azaz legalább 48 óra kihagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer, a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematoma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem garantált.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésében.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi körképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán; vagy keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreaneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

A benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injekciókra vonatkozóan:

- Benzil-alkohollal szembeni túlérzékenység;

- Benzil-alkohol tartalma miatt (lásd 6.1 pont) az enoxaparin-nátrium többadagos injekció nem adható újszülötteknek és koraszülötteknek (lásd 4.4 és 4.6 pontok).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal (LMWH). Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulásúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat gondos mérlegelése, és egyéb alternatív nem heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kockázata szintén fenáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, akkor az általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szív-műtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadástólóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés helyét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően–óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint pl.

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét a közelmúltban,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (ld. 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplastinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisének alkalmazásakor.

A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert. Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a középvonalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrozis / cutan vasculitis*

Bőrnekrozist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a beadás helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a vezetőkanül eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematóma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében a cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben az enoxaparin használata feltétlenül szükséges, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródásához, továbbá az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI-vel kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtevesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíció, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30$ kg/m²) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- *Hyperkalaemia*

A heparinok elnyomhatják az aldosteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszer szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- *A készítmények követhetősége*

Az LMWH-k biológiai gyógyszerek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

Benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injrkcikók

- *Benzil-alkohol*

A tartósítószerként benzil-alkoholt tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazása újszülötteknél fatális „ziháló szindrómával” mutatott összefüggést (lásd 4.3 pont).

A benzil-alkohol toxikus és anafilaktoid reakciókat okozhat csecsemőkben és gyermekekben 3 éves korig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- *Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)*

Egyes szerek alaklamazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá NSAID-k beleértve a ketorolakt is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidoárl, tikloáridin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fototoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nők gondos monitorozása szükséges a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell a vérzések kialakulásának kockázatára. Általánosságban, a rendelkezésre álló adatok nem utalnak a vérzések, trombocitopenia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők esetében a nem terhes nők csoportjához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injekciók

Mivel a benzil-alkohol átjut a placentán, benzil-alkoholt nem tartalmazó gyógyszerformák alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium *per os* felszívódása valószínűtlen. A LOVENOX (és egyéb elnevezések) szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában alkalmazva. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI- esetben az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva, 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia, és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakció (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi.

Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília*
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál értékek felső határának > 3 -szorososa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrozis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Oszteoporózis* hosszú távú (3 hónapról tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrozis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson

átesett betegeknél a vérzéses szövődeményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, illetve 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retroperitoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retroperitoneális vérzés	Ritka: Retroperitoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retroperitoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^B	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^B	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^B Trombocitopénia
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immunallergiás trombocitopénia

^B emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injekciók:

Tartósítószerként benzil-alkoholt tartalmazó gyógyszerek alkalmazása újszülötteknél fatális „ziháló szindrómával” mutatott összefüggést (lásd 4.3 pont).

A benzil-alkohol toxikus és anafilaktoid reakciókat okozhat csecsemőkben és gyermekekben 3 éves korig (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium esetleges túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges a protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózissal protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin sók alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, Heparin csoport, ATC code: B01A B05

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin, amelyben szétválk a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa- vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van; ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin- III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin-nátrium további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához.

Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

- A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig naponta kaptak enoxaparin-nátriumot (4000 NE (40 mg)sc.), majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően az négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxisához képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8% szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati betegség miatt várhatóan csökkent mobilizású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban naponta egyszer, sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatban szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövödményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség). Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebóhoz képest. A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is			
* p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban. Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzéseké 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembolizáció (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT-vel kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) Az összes VTE kezelési különbsége: CI (95%): - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (-3,0–3,5) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (-4,2–1,7).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és nem ST-elevációval járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk klinikailag stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. A betegeket 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napra 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 percután koronária intervencióval kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai

vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az ismételt miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparint alkalmazó csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p = 0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p < 0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak korlátai lehetnek. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrhózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon állt be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik. Az egyéni betegeken belüli és betegek közti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximuma hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyeltek meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulású részecskékre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyság nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbaktól. Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése a májkárosodás súlyosságának mértékével függött össze (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban szenvedő betegeknél az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén a betegekben csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értéke jellemző dinamikus egyensúlyi állapotban. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adagolása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóan tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnak egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoporthoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30–48 kg/m²), mint a nem obese kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegeknek a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők és 27%-kal volt magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében, mint a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Incompatibilitások

Sc. injekció

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Iv. (bólus) injekció (kizárólag akut STEMI indikáció esetén):

Az enoxaparin-nátrium biztonságosan alkalmazható fiziológiás sóoldattal (0,9%-os NaCl) vagy 5%-os dextróz oldattal (lásd 4.2 pont).

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐKHOZ

[A tagállam tölti ki]

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {{ÉÉÉÉ. hónap NN.}}

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {{ÉÉÉÉ. hónap NN.}}

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{
{ÉÉÉÉ. hónap}
{ÉÉÉÉ.HH.NN.
{ÉÉÉÉ. hónap NN.}
}

[A tagállam tölti ki]

<A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.>

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/10 ml oldatos injekció
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg 10 000 NE anti-Xa aktivitású (amely megfelel 100 mg-nak) enoxaparin-nátriumot tartalmaz 10 ml vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

LOVENOX (és egyéb elnevezések) felnőttek számára javallt:

- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzésére az extrakorporális keringésben.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Hemodialízis során trombus keletkezésének megelőzésére

Az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg).

A vérzés szempontjából nagy kockázatú betegeknek az adagot 50 NE/kg-ra (0,5 mg/kg) kell csökkenteni kettős vaszkuláris bemenet esetén, vagy 75 NE/kg-ra (0,75 mg/kg) egyszeres vaszkuláris bemenet esetén.

Hemodialízis során az enoxaparin-nátriumot a dializáló kör artériás szárába kell adagolni a dialízis kezdetén. A fenti dózis általában 4 órás kezeléshez elegendő; amennyiben fibringyűrűk képződnének – például az átlagosnál hosszabb kezelés után – további 50-100 NE/kg (0,5-1 mg/kg) adagot lehet beadni.

Nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegekről, akinél az enoxaparin-nátriumot megelőzésre vagy kezelésre alkalmaztak hemodialízis során.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges az adag módosítása a hemodialízis indikációban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.1 és 5.2 pontok), ezért ilyen betegek esetén óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) intramuszkulárisan nem adható.

- Artériás szárba adott injekció:

Extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére hemodialízis során a dializáló kör artériás szárába kell adagolni.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi kórképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparint (LMWH) is – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán vagy; keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreaneurizmákat, illetve a nagyobb intraspinális vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal. Ezek a termékek eltérnek a gyártási folyamatuk, molekulásúlyuk, specifikus anti-Xa- és anti-IIa-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

- *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HITszerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat arány gondos mérlegelése, és egyéb alternatív, nem-heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált HIT kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál. Ha trombocitopénia lép fel, általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik. A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szív-műtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt és azután rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat. A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb alternatív, nem-heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi vérálvadásgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés eredetét és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően – óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint például

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott agyi ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (lásd 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplastinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont) .

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor elvégezni, amikor az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatása még gyenge. Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert.

Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15 –30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb.

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tünetének észlelése érdekében, amilyen például a középvoalbeli hátfájás, a szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), valamint a bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematóma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben alkalmazását elengedhetetlennek ítélik, arról kizárólag az egyéni előny, illetve kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönten.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbetegség, illetve a klinikai adatok hiányosságai) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyákról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták még megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer, 8 nő közül 2-nél alkault ki vérrögösödés, ami a szívbíllentyű elzáródását eredményezte és az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbíllentyű trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében. Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, ST-elevációval járó miokardiális infarktussal (STEMI) kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíciója, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezekmél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <15 -30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt.

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megtevesztő, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (<45 kg), illetve férfiaknál (<57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt) dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíciója, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezek az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében (BMI > 30 kg/m²) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- *Hyperkalaemia*

A heparinok elnyomhatják az aldoszteron adrenális kiválasztódását, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, már fennálló metabolikus acidózis, esetén, illetve olyan gyógyszerek szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (lásd 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázati tényezőkkel rendelkező betegek esetében.

- *A készítmények követhetősége*

Az LMWH-k biológiai termékek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- *Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)*

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak a hemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt, az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, acetilszalicilsav gyulladáscsökkentésre használt adagban, és NSAID-k beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok.

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal:

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, mint például:*

- Trombocitaaggregáció-gátló szerek, ideértve az acetilszalicilsavat trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidozrel, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
- Dextran 40,
- szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.

- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan, gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle főtotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán.

Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium-kezelésben részesülő terhes nőket gondosan monitorozni kell a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell őket a vérzések kialakulásának kockázatára. A rendelkezésre álló adatok összességében – eltérően a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhesek csoportjától – nem utalnak a vérzés, a trombocitopénia vagy oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a nem terhes nők kockázatához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjai koncentrációja az anyatejben igen alacsony.

Az enoxaparin-nátrium orális felszívódása valószínűtlen. A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazható szoptatás idején.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletekben az enoxaparin nem volt hatással a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátriumnak nincs vagy csak elhanyagolható hatása van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be, köztük 1776 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteget akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, szubkután (sc.) injekció formájában. Pulmonális embóliával (PE) vagy anélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózissal, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózissal enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában,

továbbá akut ST-elevációval járó miokardiális infarktus esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. alkalmazva.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, trombocitopenia, és trombocitózis voltak a leggyakrabban jelentett reakciók (lásd 4.4 pont és alább "A kiválasztott mellékhatások leírása" részt).

A mellékhatások összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a *jel jezi. Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília *
- Ritka: Trombózással járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a hosszú távú vagy tartós bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál érték felső határának >3 -szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás*,
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás*

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopécia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrozis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).
Csomók az injekció beadásának helyén* (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Osteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrozis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt.. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy ha (2) ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, vagy ha 2 vagy több egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd a 4.4 és 4.5 pont alatt).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retroperitoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retroperitoneális vérzés	Ritka: Retroperitoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retroperitoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^ß	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^ß	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^ß Trombocitopénia
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immunoallergiás trombocitopénia

^ß emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium véletlen túlادagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövödményekhez vezethet. Per os alkalmazva még nagy adagban esetén sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin-nátrium alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően a protamin adása elhagyható. Azonban még nagy dózisu protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protaminok alkalmazására vonatkozó utasításokat).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, Heparin csoport, ATC code: B01A B05

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin (LMWH), amelyben szétválík a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van, ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin III (ATIII) által mediáltak és emberben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb vérárvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához. Megelőző jelleggel alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva maximális hatás elérésekor az aPTI a kontroll idő 1,5–2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

- A vénás tromboembólia (VTE) kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

A VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg sc.) enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008 #p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis-műtéten átesett beteg részvételével végeztek, és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium-csoportban, mint a placebo-csoportban, mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

- A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig minden nap 4000 NE (40 mg sc.) enoxaparin-nátriumot kaptak, majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően a négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxisához képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebo-csoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8%, szemben az 5,5%-kal [n=23 illetve 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati, a betegség miatt várhatóan korlátozott mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban a naponta egyszer sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze a placebóval a DVT

megelőzésében, akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatba szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, szövödményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben, valamint akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vonták be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszértágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6–14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját a placebohoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzésekre 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% a 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátrium csoportban, valamint 12,6% és 1,7% a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátrium csoportban.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a beadás célja 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalized Ratio=INR) értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembólia (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT miatt kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) *95%-os megbízhatósági tartomány (CI) az összes VTE kezelési különbségekre: - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (–3,0-tól 3,5-ig) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (–4,2-től 1,7-ig).			

Jelentős vérzés 1,7%-ban jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, 1,3%-ban a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) enoxaparin-nátriumot, valamint 2,1%-ban a heparint alkalmazó csoportban.

Instabil angina és ST-elevációval nem járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav együttes alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátriumot, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, vagy maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. Állapotukat 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halálozás kombinált incidenciáját, amely a 14. napi adatok szerint 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő, és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátás idejéig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 percután koronária intervencióban (PCI) részesült beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium-kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai

vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bőlust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az újabb miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparinnal kezelt csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egységesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség kórtörténete, az anamnézisben szereplő korábbi miokardiális infarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PCI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p = 0,27$ az interakcióra).

Az összesített végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p < 0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a portális véna trombózisának megelőzésében, megjegyzendő azonban, hogy a közölt vizsgálatoknak lehetnek korlátai. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást és egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különböző adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti-Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként adott 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott (n=16), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg) és napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3–4. napon áll be; az átlag expozíció körülbelül 65%-kal volt magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középtértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik. A egyéni és a betegek közötti variabilitás kismértékű. Ismételt szubkután beadást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximumát hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyelték meg, amely napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értékeket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfigatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulású részecskékre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyságot nagyban csökkenti.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazmaclearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok veseclearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbakétól. Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése arányos volt a májkárosodás súlyosságának mértékével (Child–Pugh stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy májkárosodásban az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás

Az anti-Xa plazmaclearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban esetén napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adása mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban kis mértékben növekszik az anti-XA expozíció, amelyet az AUC értékkel fejezhető ki. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóan tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnak egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportban képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30–48 kg/m²), mint a nem obese kontrollcsoportban, míg a maximális plazma anti-Xa aktivitás nem emelkedett. Az obese, sc. adagolásban részesülő betegek esetében a testtömeghez viszonyított clearance. alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal magasabb volt kis testtömegű (<45 kg-os) nőknél és 27%-kal magasabb kis testtömegű (<57 kg-os) férfiaknál a normál testtömegű betegcsoportban képest (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc. adott 15 mg/kg/nap adaggal 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy főtotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

[A tagállam tölti ki]

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}
{ÉÉÉÉ.HH.NN.
{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

[A tagállam tölti ki]

<A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.>

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 x 4000 NE (10 x 40 mg) oldatos injekció
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 3,0 ml-es toll 40 000 NE anti-Xa aktivitású enoxaparin-nátriumot tartalmaz (megfelel 400 mg-nak), ami az egyszeri dózisból (4 000 NE 40 mg) 10 adagot tesz ki, + 45 mg benzil-alkoholt 3,0 ml vizes oldatban.

Ismert hatású segédanyag(ok): benzil-alkohol.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Az enoxaparin-nátrium biológiai eredetű anyag, sertés-bélnyálkahártyából származó heparin-benzil-észter lúgos depolimerizációjával állítják elő.

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

LOVENOX (és egyéb elnevezések) felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő belgyógyászati betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT), valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva.
 - ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén

A tromboembóliás szövődmény kialakulásának kockázata egyénileg felbecsülhető validált, kockázatbesorolási modell alapján.

- A tromboembólia szempontjából közepes rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 2000 NE (20 mg) naponta egy alkalommal, szubkután (sc.) injekció formájában. Az enoxaparin-nátrium sebészeti beavatkozás előtti megkezdése (2 órával a műtét előtt) 2000 NE (20 mg) adagban hatásosnak és biztonságosnak bizonyult közepes kockázatú műtéti beavatkozás esetén. A közepes kockázatú betegeknél az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama minimum 7-10 nap, függetlenül a klinikai állapot (pl. mobilitás) alakulásától. A profilaktikus kezelést mindaddig folytatni kell, amíg a beteg mobilitása jelentősen korlátozott.
- A tromboembólia szempontjából nagy rizikójú betegeknek az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal szubkután (sc.) injekció formájában, amit lehetőleg a műtét előtt 12 órával kell elkezdni. Amennyiben a műtét előtt 12 óránál korábban van szükség az enoxaparin-nátrium profilaktikus alkalmazására (pl. ortopéd sebészeti beavatkozásra váró magas rizikójú beteg esetében), az utolsó injekciót a műtét előtt legalább 12 órával kell beadni, és a kezelést a műtét után 12 órával kell folytatni.
 - Nagyobb ortopéd sebészeti beavatkozáson áteső betegeknél kiterjesztett, legalább 5 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.
 - Hasi vagy medencei daganat műtéti eltávolításán áteső, vénás tromboembólia (VTE) szempontjából nagy rizikójú betegeknek meghosszabbított, legalább 4 hétig tartó tromboprofilaxis javasolt.

Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése belgyógyászati betegeknél

Az enoxaparin-nátrium ajánlott adagja 4000 NE (40 mg) naponta egy alkalommal sc. injekció formájában. Az enoxaparin-nátrium kezelést legalább 6-14 napig kell folytatni a klinikai állapot javulásától (pl. mobilitás) függetlenül. A 14 napnál tovább tartó kezelés előnyösségét nem igazolták.

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése

Az enoxaparin-nátrium szubkután injekcióban adható naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban, vagy naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban.

Az adagolást az orvosnak minden egyes beteg esetében egyénileg kell megállapítania, beleértve a tromboembólia és a vérzés kockázatának értékelését is. A naponta egyszer adandó 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagolási sémát szövődménymentes esetekben, a VTE kiújulásának szempontjából alacsony rizikójú betegnél kell alkalmazni. A naponta kétszer adandó 100 NE/kg (1 mg/kg) adagolási sémát kell alkalmazni minden más beteg esetében, mint pl. a túlsúlyosoknál, tünetekkel járó tüdőembóliában szenvedőknél, tumoros betegeknél, a visszatérő VTE-ben, vagy proximális (vena iliaca) trombózisban szenvedő betegeknél.

Az enoxaparin-nátrium kezelés időtartama átlagosan 10 nap. Orális antikoaguláns kezelést a megfelelő időpontban kell elkezdni (lásd a "Váltás enoxaparin-kezelésről orális antikoagulánsra" alcímet a 4.2 fejezet végén).

Akut koronária szindróma: instabil angina és NSTEMI kezelése és akut STEMI kezelése

- Instabil angina és NSTEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja 100 NE/kg (1 mg/kg) 12 óránként sc. injekció formájában egyidejű thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel. A kezelést a klinikai állapot stabilizálódásáig, de minimum 2 napig kell folytatni. A kezelés átlagos időtartama 2-8 nap. Amennyiben nem ellenjavallt, acetil-szalicilsav alkalmazása javasolt valamennyi betegnél, *per os* adott 150–300 mg telítő adaggal (acetil-szalicilsavval még nem kezelt betegeknél) majd a kezelési stratégiától függetlenül hosszú távon 75–325 mg/nap fenntartó adaggal.
- Akut STEMI kezelésére az enoxaparin-nátrium javasolt adagja egyszeri intravénás (iv.) bolus 3000 NE (30 mg) adagban plusz sc. egyetlen 100 NE/kg-os adag, amelyet további 100 NE/kg (1 mg/kg) szubkután adagok követnek 12 óránként (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 10 000 NE-t (100 mg-ot). Ezzel párhuzamosan megfelelő thrombocytáaggregáció kezelést, pl. *per os* acetilszalicilsav adását kell elkezdni (75-325 mg napi egyszeri adaggal), hacsak nem ellenjavallt. Az enoxaparin-kezelést 8 napig vagy (ha az ennél korábban bekövetkezik) a hazabocsátás

időpontjáig kell fenntartani. Amikor trombolitikummal együtt alkalmazzák (fibrinspecifikus-, vagy nem-fibrinspecifikus), az enoxaparinat a fibrinolitikus terápia megkezdése előtti 15. perc és a megkezdése utáni 30. perc közötti intervallumban kell beadni.

- o 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó adagolást lásd az "Idősek" bekezdésben.
- o Perkután koronária intervencióban (PCI) részesülő betegek esetén, amennyiben az utolsó enoxaparin-nátrium sc. injekció beadása a ballon felfújását megelőző 8 órán belül történt, nem szükséges újabb adag alkalmazása. Amennyiben az utolsó sc. injekciót a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be, egyszeri iv. bólusban 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium alkalmazandó.

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A LOVENOX (és egyéb elnevezések) benzil-alkoholt tartalmaz, ezért újszülötteknek és koraszülötteknek nem adható (lásd 4.3 pont).

Idősek

A STEMI kivételével egyetlen javallat esetében sem szükséges az adag módosítása az időseknél, kivéve a vesekárosodásban szenvedő betegeket (lásd alább "Vesekárosodás" alcím alatt és a 4.4 pontban).

Akiut STEMI esetén a 75 éves és idősebb betegek kezelésekor tilos a kezdeti intravénás bólus injekciót alkalmazni. A kezelést 12 óránként alkalmazott 75 NE/kg (0,75 mg/kg) sc. adaggal kell kezdeni (az első két sc. adag egyenként nem haladhatja meg a 7500 NE-t [75 mg]-ot]). A további sc. injekciók adagja 75 NE/kg (0,75 mg/kg).

A vesekárosodásban szenvedő idős betegek vonatkozó adagolást lásd később, a "Vesekárosodás" alcím alatt és a 4.4 pontban.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok (ld. 5.1 és 5.2 pont), ezért ilyen betegek esetén óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás (lásd 4.4 és 5.2 pontok)

- Súlyos vesekárosodás

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance < 15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Adagolási táblázat súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance [15-30] ml/perc) esetén:

<u>Indikáció</u>	<u>Adagolás</u>
Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzése	2000 NE (20 mg) sc. naponta egyszer
Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Instabil angina és NSTEMI kezelése	100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. naponta egyszer
Akut STEMI kezelése (75 év alatti betegek)	1 x 3000 NE (30 mg) iv. bólus plusz 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc., majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként
Akut STEMI kezelése (75 év feletti betegek)	Nincs kezdeti iv. bólus, 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. majd 100 NE/ttkg (1 mg/kg) sc. 24 óránként

- Közepes és enyhe vesekárosodás

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazva nem szükséges az adag módosítása, azonban gondos klinikai ellenőrzés ajánlott.

Az alkalmazás módja

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) intramuszkulárisan nem adható.

Műtéti beavatkozást követő vénás tromboembólia profilaxisa, DVT és PE kezelése, instabil angina és NSTEMI kezelése esetén az enoxaparin-nátrium kizárólag szubkután injekció formájában adható.

- Akut STEMI indikációban a kezelést egyszeri intravénás bólus injekcióval kell kezdeni, amelyet azonnal szubkután injekció követ.

- Az sc. injekció beadásának módja:

Az injekciót lehetőleg fekvő betegnek kell beadni.

Az enoxaparin-nátriumot mély szubkután injekcióként kell alkalmazni.

Az adagokat felváltva a hasfal bal, illetve a jobb anterolaterális, vagy poszterolaterális régiójába adjuk.

A tűt annak teljes hosszában kell beszúrni a hüvelyk- és mutatóujj között képzett bőrredőre merőlegesen; a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás után az injekció helyét nem szabad dörzsölni.

Ha az injekciót a beteg magának adja be, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a készítményhez adott betegájékoztatóban leírt utasításokat kövesse.

Váltás enoxaparin-nátrium kezelés és orális antikoaguláns között

- *Váltás az enoxaparin-nátrium és a K-vitamin-antagonisták (VKA) között*

Fokozott klinikai monitorozás és laboratóriumi vizsgálatok végzése [prothrombin idő meghatározása Nemzetközi Normalizált Ráta (International Normalised Ratio = INR) alapján] szükséges a VKA hatásának követése érdekében.

Mivel a VKA maximális hatását bizonyos idő eltelté után fejti ki, az enoxaparin-nátrium kezelést változatlan dózisban addig kell folytatni, amíg az INR érték az indikációnak megfelelő terápiás tartományban marad két egymást követő vizsgálat során.

A VKA kezelésben részesülő betegeknél abba kell hagyni a VKA szedését, és akkor kell beadni az enoxaparin-nátrium első adagját, amikor az INR érték a terápiás tartomány alá esik.

- *Váltás enoxaparin-nátrium és direct orális antikoagulánsok (DOAC) között*

Az enoxaparin-nátriummal kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium leállítása után a DOAC adagolását 0–2 órával előbb kezdjük meg, mint esedékes lenne a következő enoxaparin-nátrium-adag. Ez megfelel a DOAC alkalmazási előírásának.

A DOAC-val kezelt betegeknél az enoxaparin-nátrium első adagját akkor kell beadni, amikor a DOAC soron következő adagját venné be a beteg.

Epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazás

Ha az orvosnak azt a döntést kell hoznia, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a neurológiai státusz körültekintő ellenőrzése szükséges az esetleges neuraxiális haematomák kialakulásának kockázatát illetően. (lásd 4.4 pont).

- *Megelőzés esetén alkalmazott dózisok*

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium megelőzésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie.

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 12 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelő idő megduplázása, azaz legalább 24 óra hagyása.

Neuraxiális anesztéziával az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) 2 órás preoperatív adagolásának megkezdése nem komptabilis.

- Kezelésre alkalmazott dózisok

A spinális tű vagy katéter behelyezése és az enoxaparin-nátrium kezelésre alkalmazott dózisának legutóbbi beadása között legalább 12 órának kell eltelnie (lásd még 4.3 pontban).

Folyamatos alkalmazás esetén, az enoxaparin-nátrium beadása előtt hasonlóképpen legalább 24 órának kell eltelnie a katéter eltávolításáig.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance [15-30] ml/perc, megfontolandó a punkcióig/katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig eltelt idő megduplázása, azaz legalább 48 óra hagyása.

Azoknál a betegeknél, akik az enoxaparin-nátriumot naponta két részletben kapják (tehát 75 NE/kg [0,75 mg/kg] napi 2-szer vagy 100 NE/kg [1 mg/kg] napi 2-szer), a második enoxaparin-nátrium adagot ki kell hagyni annak érdekében, hogy a katéter behelyezéséig vagy eltávolításáig elegendő idő teljen el.

Az anti-Xa-szintek ezekben az időpontokban még mindig mérhetők, és a neuraxiális hematoma elkerülése késleltetett behelyezés/eltávolítás esetén sem biztosított.

Hasonlóképpen, legalább 4 órának kell eltelnie az enoxaparin-nátrium következő dózisának beadása előtt a spinális/epidurális lumbálpunkció vagy a katéter eltávolítását követően az előny-kockázat mérlegelése alapján, figyelembe véve mind a trombózis, mind a vérzés kialakulásának kockázatát az adott beavatkozással, és a betegnél fennálló kockázati tényezőkkel összefüggésben.

4.3 Ellenjavallatok

Az enoxaparin-nátrium ellenjavallt az alábbi körképekben:

- Enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy származékaival – ideértve a többi kis molekulatömegű heparinokat (LMWH) – vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység;
- Immun-mediált heparin indukálta trombocitopénia (HIT) az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán vagy; keringő antitestek jelenléte (lásd 4.4 pont);
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés és haemorrhagia nagyfokú kockázatával járó állapotok, ideértve a közelmúltban lezajlott haemorrhagiás stroke-ot, gasztrointesztinális fekélyt, vérzés nagyfokú kockázatával járó rosszindulatú daganatok jelenlétét, közelmúltban végzett agy-, gerinc- vagy szemészeti műtétet, ismert vagy feltételezett nyelőcsővarixokat, arteriovenosus malformációkat, éreaneurizmákat vagy a nagyobb intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris deformitásokat;
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy helyi-regionális érzéstelenítés, amennyiben az enoxaparin-nátriumot az előző 24 óra folyamán alkalmazták (lásd 4.4 pontot).
- Benzil-alkohol tartalma miatt (lásd 6.1 pont) az enoxaparin-nátrium tartalmú toll nem alkalmazható újszülötteknél és koraszülötteknél (lásd 4.4 és 4.6 pontok).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

• *Általános megjegyzések*

Az enoxaparin-nátrium nem váltható fel (egységre azonos mennyiségben) más kis molekulatömegű heparinokkal. Ezek a készítmények eltérnek a folyamatuk, molekulasúlyuk, specifikus anti-aktivitásuk, egységeik, adagolásuk, továbbá klinikai hatékonyságuk és biztonságosságuk szempontjából. Ez farmakokinetikai és ezzel összefüggő biológiai aktivitásbeli különbségeket eredményez (pl. antitrombin-hatás és trombocita-interakciók). Ezért alkalmazásukkor különös figyelem szükséges és minden egyes készítmény esetében elengedhetetlen a saját alkalmazási előírásuk utasításainak betartása.

• *HIT az anamnézisben (>100 nap)*

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása ellenjavallt az anamnézisben az elmúlt 100 nap folyamán szereplő immunmediált HIT vagy a vérben kimutatható antitestek jelenléte esetén, (lásd 4.3 pont). Keringő antitestek még néhány év elteltével is jelen lehetnek a szervezetben.

Különös óvatossággal kell eljárni az enoxaparin-nátrium alkalmazásakor olyan betegek esetén, akiknél a kórtörténetben 100 napon túli HIT szerepel keringő antitestek jelenléte nélkül. Az enoxaparin-nátrium ilyen esetekben történő alkalmazásáról kizárólag az előny/kockázat arány gondos mérlegelése, és egyéb alternatív, nem-heparin terápiák (pl. danaparoid-nátrium vagy lepirudin) megfontolását követően lehet dönteni.

- *A trombocitaszám monitorozása*

Az antitestmediált HIT kockázata szintén fennáll a kis molekulatömegű heparinoknál is. Ha trombocitopénia lép fel, általában az enoxaparin-nátrium kezelés megkezdését követő 5. és 21. nap között jelentkezik.

A HIT kockázata nagyobb a posztoperatív betegek esetében, különösen szív-műtétet követően, illetve daganatos betegeknél.

Ezért szükséges a trombocitaszám ellenőrzése az enoxaparin-kezelés elkezdése előtt, majd rendszeresen a kezelés időtartama alatt.

Amennyiben a klinikai tünetek HIT-re utalnak (arteriás és/vagy vénás tromboembólia bármilyen új epizódja, az injekció beadásának helyén fellépő bármilyen fájdalmas bőrelváltozás, a kezelés során fellépő bármilyen allergiás vagy anafilaktoid reakció), a trombocitaszámot ellenőrizni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ilyen tünetek előfordulhatnak, és észlelésük esetén értesítsék háziorvosukat.

A gyakorlatban, amennyiben megerősítést nyer a trombocitaszám jelentős csökkenése (a kezdeti érték 30-50%-a), az enoxaparin-nátrium kezelést azonnal abba kell hagyni és a beteget egyéb, alternatív, nem-heparin típusú antikoaguláns kezelésre kell átállítani.

- *Vérzések*

A többi véralvadástgátlóhoz hasonlóan, az enoxaparin-kezelés során is bárhol a szervezetben kialakulhat vérzés. Kialakulásakor fel kell deríteni a vérzés eredetét, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az enoxaparin-nátriumot – a többi antikoaguláns kezeléssel megegyezően – óvatosan kell alkalmazni a fokozott vérzési veszéllyel járó állapotokban, mint például:

- a haemostasis zavara,
- peptikus fekély az anamnézisben,
- a közelmúltban zajlott agyi ischaemiás stroke,
- súlyos artériás hipertónia,
- a közelmúltban keletkezett diabéteszes retinopátia,
- idegsebészeti beavatkozás vagy szemműtét,
- a hemosztázisra ható gyógyszerek párhuzamos alkalmazása (lásd 4.5 pont),

- *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vénás tromboembólia megelőzésére alkalmazott enoxaparin dózis nem befolyásolja szignifikánsan a vérzési időt, az alvadási paramétereket, és nem hat a trombocitaaggregációra, illetve a fibrinogén-trombocita kötődésre sem.

Magasabb dózisok esetén előfordulhat az aktivált parciális tromboplastinidő (aPTI) és az aktivált alvadási idő (aCT) növekedése. Az aPTI és az aCT növekedése nem mutat lineáris összefüggést az enoxaparin antitrombotikus hatásának fokozódásával és ezért nem alkalmas az enoxaparin hatásának követésére.

- *Spinális/epidurális anaesthesia vagy lumbálpunkció*

Spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció nem hajtható végre az enoxaparin-nátrium terápiás adagjainak alkalmazását követő 24 órán belül (lásd még 4.3 pont).

Enoxaparin injekció és spinális/epidurális érzéstelenítés vagy lumbálpunkció együttes alkalmazása esetén neuraxiális hematóma eseteit jelentették, amelyek tartós vagy maradandó bénuláshoz vezethetnek. Ezen esetek ritkák az enoxaparin-nátrium napi egyszeri 4000 NE (40 mg) vagy ennél kisebb dózisának alkalmazásakor.

A hematóma kialakulásának nagyobb a kockázata operációt követően bennmaradó epidurális katéterek vagy a hemosztázist befolyásoló egyéb gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladásgátlók) egyidejű

alkalmazásakor, illetve traumás vagy ismételt epidurális vagy spinális punkciók esetén, vagy az anamnézisben szereplő gerincműtét, illetve gerincdeformitás esetén.

Az epidurális vagy spinális altatás/érzéstelenítés, illetve lumbálpunkció és az enoxaparin-kezelés együttes alkalmazásából fakadó vérzési kockázat csökkentése érdekében az enoxaparin farmakokinetikai profilját minden esetben figyelembe kell venni (lásd 5.2 pont). A katéter behelyezését vagy eltávolítását, illetve a lumbálpunkciót legjobb akkor végezni, amikor az enoxaparin-nátrium injekció antikoaguláns hatása még gyenge. . Azonban a pontos időzítés – amikor kialakul az adott betegnél a kellően alacsony antikoaguláns hatás – nem ismert..

Külön figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél a kreatinin-clearance 15–30 ml/perc, mivel az enoxaparin eliminációs ideje ezeknél a betegeknél jóval hosszabb (lásd 4.2 pont).

Ha az orvos úgy dönt, hogy epidurális/spinális anesztézia vagy lumbálpunkció mellett végzi az antikoaguláns-kezelést, akkor a beteg gyakori ellenőrzése szükséges az esetleges neurológiai károsodás bármilyen jelének vagy tünetének észlelése érdekében, amilyen például a közép- és hátfájás, szenzoros és motoros kiesések (zsibbadás és gyengeség az alsó végtagokban), bél- és/vagy hólyagműködési zavarok. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a fenti jelek vagy tünetek bármelyikének észlelését azonnal jelezzék. Spinális hematoma tüneteinek gyanúja esetén sürgősen meg kell állapítani a diagnózist és a gerincvelői dekompressziót is magában foglaló kezelésre van szükség, bár előfordulhat, hogy a kezelés nem előzi meg vagy fordítja vissza a neurológiai következményeket.

- *Bőrnekrózis / cutan vasculitis*

Bőrnekrózist és cutan vasculitist jelentettek LMWH-k alkalmazásával kapcsolatban. Ezen tünetek jelentkezése esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

- *Perkután koronária revaszkularizáció*

Instabil angina, NSTEMI és STEMI kezelése miatt végzett koronária intervenció után – a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében – az enoxaparin adagok beadásánál pontosan be kell tartani az ajánlott adagolási időközöket. A PCI-t követően fontos a megfelelő vérzéscsillapítás biztosítása a punkció helyén is. Amennyiben záró eszközt alkalmaznak a vezetőkanül azonnal eltávolítható. Amennyiben manuális kompressziós módszert alkalmaznak, a vezetőkanül 6 órával az utolsó iv./sc. enoxaparin-nátrium-adag beadását követően távolítható el. Amennyiben az enoxaparin-nátrium-kezelés tovább folytatódik, a soron következő adagot a sheath eltávolítását követően 6-8 órával lehet beadni. Figyelni kell a vérzés vagy hematoma kialakulásának jeleit a beavatkozás helyén.

- *Akut infektív endocarditis*

A heparin alkalmazása általában nem ajánlott akut infektív endocarditisben szenvedő betegek esetében cerebrális vérzés kockázata miatt. Amennyiben alkalmazását elengedhetetlennek ítélik, arról kizárólag az egyéni előny-kockázat arány gondos mérlegelését követően lehet dönteni.

- *Mechanikus műbillentyű*

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegeknél nem vizsgálták megfelelően az enoxaparin-nátriummal végzett tromboprofilaxist. A műbillentyű-trombózis izolált eseteiről beszámoltak mechanikus műbillentyűvel élő betegeknél, akik tromboprofilaxis céljából enoxaparin-nátriumot kaptak. Az adatok értékelését számos zavaró tényező (többek között az alapbeteg, illetve klinikai adatok hiányosságai.) korlátozza. Az esetek egy részében terhes anyáról volt szó, akiknél a trombózis az anya és a magzat halálát okozta.

- *Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők*

Az enoxaparin-nátrium mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nők tromboprofilaxisát nem vizsgálták megfelelően. Egy klinikai vizsgálatban, ahol a tromboembólia kockázatának csökkentésére mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél alkalmaztak enoxaparin-nátriumot 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisban naponta kétszer), 8 nő közül 2-nél alakult ki vérrögösödés, ami a szívbillentyű elzáródását eredményezte és az anya és a magzat halálához vezetett. Forgalomba hozatal utáni időszakban szívbillentyű-trombózis izolált eseteiről számoltak be enoxaparin-nátriumot kapó terhes nők esetében.

Mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhes nőknél magasabb lehet a tromboembólia kialakulásának kockázata.

- *Idősek*

Nem kell fokozott vérzésveszéllyel számolni profilaktikus dózisok alkalmazása esetén. Időseknél, különösen a ≥ 80 éveseknél, a terápiás dózistartományban adott heparin növeli a vérzéses komplikációk kockázatát. A 75 évnél idősebb, STEMI miatt kezelt betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt és megfontolandó a dózis csökkentése (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél növekszik az enoxaparin-nátrium expozíció, ami fokozza a vérzés kockázatát. Ezeknél a betegeknél fokozott klinikai ellenőrzés ajánlott, és az anti-Xa aktivitás biológiai monitorozása megfontolandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enoxaparin-nátrium alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance <15 ml/perc), mivel erre a betegcsoportra vonatkozóan csak olyan betegektől állnak rendelkezésre adatok, akiknél az enoxaparin-nátriumot hemodialízis során az extrakorporális keringésben trombusképződés megelőzésére alkalmazzák.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-30 ml/perc), az enoxaparin-nátrium jelentősen megnövekvő expozíciója miatt, terápiás és profilaktikus dózisban egyaránt az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Közepes (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) vesekárosodás esetén nem szükséges az adag módosítása.

- *Májkárosodás*

Az enoxaparin-nátriumot óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt. Az anti-Xa szintek monitorozásán alapuló dózismódosítás májcirrózisban szenvedő betegek esetében megkérdőjelezhető, ezért nem javasolt (lásd 5.2 pont).

- *Kis testtömeg*

Kis testtömegű nőknél (< 45 kg), illetve férfiaknál (< 57 kg) a profilaktikus (nem a testtömeg alapján kiszámolt)dózisok alkalmazásakor fokozott az enoxaparin-nátrium expozíciója, ezért fokozott a vérzés kockázata. Ezért az ilyen betegeknél szoros klinikai megfigyelés javasolt. (lásd 5.2 pont).

- *Túlsúlyos betegek*

Túlsúlyos betegek esetében nagyobb a tromboembólia kialakulásának kockázata. A profilaktikus dózisok hatásosságát és biztonságosságát túlsúlyos betegek esetében ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) még nem határozták meg teljes mértékben, így a dózismódosításra vonatkozóan nincs megállapodás. Ezeket a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a tromboembólia jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében.

- *Hyperkalaemia*

A heparinok elnyomhatják az aldosteron mellékvesebeli termelődését, ami hyperkalaemia kialakulásához vezet (lásd 4.8 pont), különösen diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség és már fennálló metabolikus acidózis esetén, illetve olyan gyógyszerek szedésekor, amelyek ismertén növelik a káliumszintet (ld. 4.5 pont). A vér káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kockázatnak kitett betegek esetében.

- *A készítmények követhetősége*

Az LMWH-k biológiai termékek, ezért javasolt, hogy a minél pontosabb követhetőség érdekében az egészségügyi szakszemélyzet az alkalmazott heparinkészítmény kereskedelmi nevét és sarzsszámát feljegyezze a beteglapra.

- *Benzil-alkohol*

A tartósítószerként benzil-alkoholt tartalmazó készítmények alkalmazása újszülötteknél fatális „ziháló szindrómával” mutatott összefüggést (lásd 4.3 pont).

A benzil-alkohol toxikus és anafilaktoid reakciókat okozhat csecsemőkben és gyermekekben 3 éves korig.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Együttes alkalmazása nem javasolt:

- *Hemosztázist befolyásoló gyógyszerek (lásd 4.4 pont)*

Egyes szerek alkalmazását, amelyek hatással vannak ahemosztázisra – hacsak alkalmazásuk nem nélkülözhetetlen – az enoxaparin-nátrium-kezelés előtt abba kell hagyni. Ha a kombináció indokolt az enoxaparin-nátriumot gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett kell alkalmazni. Ilyen gyógyszerek lehetnek:

- Szisztémásan alkalmazott szalicilátok, gyulladáscsökkentő adagban alkalmazott acetilszalicilsav, továbbá az NSAID-ok beleértve a ketorolakot is,
- Egyéb trombolitikumok (pl. altepláz, retepláz, sztreptokináz, tenektepláz, urokináz) és antikoagulánsok (lásd 4.2 pont).

Együttes alkalmazása óvatosságot igényel:

Az alábbi gyógyszerek óvatossággal adhatók együtt az enoxaparin-nátriummal :

- *Hemosztázisra ható egyéb gyógyszerek, például:*
 - Trombocitaaggregáció-gátló szerek, többek között az acetilszalicilsav trombocitaaggregáció-gátló adagban (kardioprotekció), klopidozgrél, tiklopidin, és akut koronária szindróma javallatban alkalmazott glükoprotein IIb/IIIa antagonisták (a vérzés kockázata miatt),
 - Dextran 40,
 - szisztémásan alkalmazott glükokortikoidok.
- *Káliumszintet növelő gyógyszerek:*

A káliumszintet növelő gyógyszerek óvatosan alkalmazhatók enoxaparin-nátriummal párhuzamosan, gondos klinikai és laboratóriumi monitorozás mellett (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Emberben nem bizonyított, hogy az enoxaparin átjut a placentán a terhesség második és a harmadik trimeszterében. Az első trimeszterre vonatkozóan nincsenek adatok.. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem mutattak semmiféle fototoxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek adatai szerint az enoxaparin csekély mértékben jut át a placentán. Az enoxaparin-nátrium terhességben kizárólag akkor alkalmazható, ha azt az orvos elengedhetetlenül szükségesnek ítéli.

Az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő terhes nőket gondos monitorozni kell a vérzés kialakulása vagy a fokozott antikoaguláció szempontjából, és figyelmeztetni kell őket a vérzések kialakulásának kockázatára. A rendelkezésre álló adatok összességében – eltérően a mechanikus műbillentyűvel rendelkező terhesek csoportjától – nem utalnak a vérzés, a trombocitopénia vagy az oszteoporózis kialakulásának fokozott kockázatára a nem terhes nők kockázatához képest (lásd 4.4 pont).

Tervezett epidurális anesztézia esetén a beavatkozást megelőzően az enoxaparin-nátrium kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Mivel a benzil-alkohol átjuthat a placentán, benzil-alkoholt nem tartalmazó gyógyszerformák alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enoxaparin változatlan formában kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Laktáló patkányokban az enoxaparin és metabolitjainak koncentrációja az anyatejben igen alacsony. Az enoxaparin-nátrium orális felszívódása valószínűtlen. A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazható a szoptatás idején.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az állatkísérletek nem mutattak semmilyen termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enoxaparin-nátrium nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az enoxaparin-nátrium hatásait klinikai vizsgálataiba több mint 15 000 beteget vontak be köztük 1776 beteget, mélyvénás trombózis profilaxisa céljából kezeltek ortopédiai vagy hasi műtétet követően tromboembóliás szövődmény kockázata miatt; 1169 beteget mélyvénás trombózis profilaxisa céljából akut belgyógyászati betegség kapcsán nagymértékben korlátozott mobilitás miatt; 559 beteget tüdőembóliával kísért vagy nem kísért mélyvénás trombózis kezelése céljából; 1578 beteget instabil angina vagy Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése céljából; 10 176 beteg-et: akut STEMI kezelése céljából.

Az enoxaparin-nátrium adagolási módja az indikációktól függően eltérő volt ezekben a klinikai vizsgálatokban. Az enoxaparin-nátrium dózisa a mélyvénás trombózis (DVT) megelőzésére műtétet követően vagy akut betegségben szenvedő, nagymértékben immobilizált páciensek esetében 4,000 NE (40 mg) volt naponta egyszer, sc. injekció formájában. Pulmonális embóliával (PE) vagy a nélkül jelentkező DVT esetén a páciensek 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) dózisu, vagy napi egyszeri alkalommal 150 NE/kg (1,5 mg/kg) dózisu enoxaparin-nátrium-kezelésben részesültek sc. injekció formájában. A klinikai vizsgálatokban instabil angina és Q-hullámmal nem járó miokardiális infarktus kezelése esetén az alkalmazott dózis 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. injekció formájában, továbbá akut STEMI esetében az enoxaparin-nátrium adagja 3000 NE (30 mg) iv. bólust követően 100 NE/kg (1 mg/kg) volt sc. alkalmazva 12 óránként.

A klinikai vizsgálatok során a vérzések, a trombocitopenia és a trombocitózis volt a leggyakrabban jelentett reakciók (lásd 4.4 pont és „A kiválasztott mellékhatások leírása” részt).

A mellékhatások összefoglalása

Azokat a nemkívánatos hatásokat, amelyekről a forgalomba hozatal utáni időszakban számoltak be, a * jel jelzi. Ezek a következő gyakoriságok szerint fordultak elő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). A szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképző-szervi és nyirokrend-szeri betegségek

- Gyakori: Vérzés, vérzés okozta anémia*, trombocitopénia, trombocitózis.
- Ritka: Eozinofília *
- Ritka: Trombózissal járó immunoallergiás trombocitopénia néhány esetben a trombózis szövődményeként szervi infarktus vagy végtagi ischaemia jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Immunrendszeri betegségek

- Gyakori: Allergiás reakció
- Ritka: Anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, beleértve a sokkot is *

Idegrendszeri betegségek és tünetek

- Gyakori: Fejfájás*

Érbetegségek és tünetek

- Ritka: Spinális hematóma* (vagy neuraxiális hematóma). Ezek az események változó mértékű neurológiai károsodást eredményeztek, beleértve a tartós vagy maradandó bénulást (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

- Nagyon gyakori: Májenzimszint-emelkedés (főleg transzaminázok, a normál értékek felső határának >3-szorosa)
- Nem gyakori: Hepatocelluláris májkárosodás *
- Ritka: Kolesztatikus májkárosodás *

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

- Gyakori: Urtikária, pruritusz, eritéma
- Nem gyakori: Bullózus dermatitisz
- Ritka: Alopecia*
- Ritka: Cutan vasculitis*, bőrnekrózis* általában az injekció helyén fordul elő (ezeket a bőrjelenségeket általában purpura vagy infiltrálódó és fájdalmas eritemotózus plakkok megjelenése előzi meg).

Csomók az injekció beadásának helyén * (gyulladásos csomók, melyek nem enoxaparin-tartalmú cisztikus képződmények). Ezek néhány nap alatt felszívódnak és nem teszik szükségessé a kezelés felfüggesztését.

A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

- Ritka: Osteoporózis* hosszú távú (3 hónapnál tovább tartó) kezelést követően

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

- Gyakori: Az injekció beadásának helyén jelentkező hematóma, fájdalom és egyéb reakciók (például ödéma, vérzés, hiperszenzitivitás, gyulladás, csomó, fájdalom vagy reakció)
- Nem gyakori: Lokális irritáció; bőrnekrózis az injekció beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

- Ritka : Hyperkalaemia*(lásd 4.4 és 4.5 pontok)

A kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzések

Ezek közé tartoztak a súlyos vérzések, amelyeket a betegek mintegy 4,2%-ánál jelentettek (sebészeti beavatkozáson átesett betegek). Ezek közül némelyik halálos kimenetelű volt. A sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a vérzéses szövődményeket akkor sorolták a súlyos kategóriába, (1) ha a vérzés jelentős klinikai következménnyel járt, vagy (2) ha ≥ 2 g/dl hemoglobinszint-csökkenés következett be, vagy ≥ 2 egység vérkészítmény transzfúziója vált szükségessé. A retroperitoneális és intrakraniális vérzéseket mindig a súlyos kategóriába sorolták.

A többi antikoaguláns szerhez hasonlóan, bizonyos kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén vérzés jelentkezhet. Ezek közé sorolhatók: vérzésre hajlamosító organikus léziók, invazív beavatkozások vagy egyéb hemosztázisra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pontok).

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy a nélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Nagyon gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a	Gyakori: Vérzés ^a
	Ritka: Retro-peritoneális vérzés		Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés	Ritka: Retro-peritoneális vérzés	Nem gyakori: Intrakraniális vérzés, Retro-peritoneális vérzés

^a például hematóma, nem a beadás helyén jelentkező véraláfutás, sebhematóma, hematuria, orrvérzés és emésztőrendszeri vérzés.

Trombocitopénia és trombocitózis

MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás	Profilaxis sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél	Profilaxis belgyógyászati betegeknél	Mélyvénás trombózis kezelése tüdőembólia fennállása esetén vagy anélkül	Instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus kezelése	Akut STEMI kezelése
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^a	Nem gyakori: Trombocitopénia	Nagyon gyakori: Trombocitózis ^a	Nem gyakori: Trombocitopénia	Gyakori: Trombocitózis ^b Trombocitopénia
	Gyakori: Trombocitopénia		Gyakori: Trombocitopénia		Nagyon ritka: Immuno-allergiás trombocitopénia

^b: emelkedett vérlemezkeszám: > 400 G/l

Gyermekek és serdülők

Az enoxaparin-nátrium biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Tartósítószerként benzil-alkoholt tartalmazó gyógyszerek alkalmazása újszülötteknél fatális „ziháló szindrómával” mutatott összefüggést (lásd 4.3 pont).

A benzil-alkohol toxikus és anafilaktoid reakciókat okozhat csecsemőkben és gyermekekben 3 éves korig (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Jelek és tünetek

Az enoxaparin-nátrium véletlen túladagolása intravénás, extrakorporális vagy szubkután alkalmazást követően vérzéses szövődményekhez vezethet. *Per os* alkalmazva még nagy adag sem valószínű, hogy az enoxaparin-nátrium felszívódik.

Kezelés

Az antikoaguláns hatás nagymértékben közömbösíthető intravénásan alkalmazott, lassú protamin injekcióval. A protamin adagja a beadott enoxaparin-nátrium mennyiségétől függ, 1 mg protamin 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatását közömbösíti, amennyiben az enoxaparin alkalmazása 8 órán belül történt. Amennyiben több, mint 8 óra telt el az enoxaparin alkalmazása óta, vagy ha úgy határoznak, hogy egy második adag protamin adása szükséges, akkor infúzió formájában 0,5 mg protamin adható minden 100 NE (1 mg) enoxaparin-nátrium közömbösítésére. 12 órával az enoxaparin-nátrium injekciót követően nem szükséges protamint alkalmazni. Azonban még nagy dózisu protaminnal sem közömbösíthető teljesen az enoxaparin anti-Xa aktivitása (legfeljebb 60%-ban) (lásd a protamin-sók alkalmazására vonatkozó utasításokat.)

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antitrombotikus gyógyszerek, Heparin csoport, ATC code: B01A B05

Farmakodinámiás hatások

Az enoxaparin alacsony, hozzávetőlegesen 4500 dalton molekulatömegű heparin (LMWH), amelyben szétválik a standard heparin antitrombotikus és antikoaguláns hatása. A hatóanyag egy nátriumsó.

In vitro tisztított rendszerben az enoxaparin-nátriumnak erős anti-Xa aktivitása (körülbelül 100 NE/mg) és gyenge anti-IIa vagy antitrombin-aktivitása (körülbelül 28 NE/mg) van, ezek aránya 3,6. Ezek az antikoaguláns hatások antitrombin III (ATIII) által mediáltak és emberekben antitrombotikus aktivitást eredményeznek.

Az anti-Xa/IIa aktivitáson túl az enoxaparin további antitrombotikus és gyulladásgátló tulajdonságait azonosították egészséges vizsgálati alanyokban és betegekben, valamint nem klinikai modellekben. Ezek közé a tulajdonságok közé sorolható egyéb véralvadási faktorok, mint pl. a VIIa faktor ATIII függő gátlása, az endogén Szöveti Faktor Útvonal Inhibitor (TFPI) felszabadulásának serkentése, valamint a von Willebrand faktor (vWF) vaszkuláris endotélből a vérkeringésbe történő felszabadulásának csökkentése. Ezek a faktorok ismertén hozzájárulnak az enoxaparin-nátrium teljes antitrombotikus hatásához. Megelőző terápiaként alkalmazva az enoxaparin-nátrium nem módosítja szignifikáns mértékben az aPTI-t. Kuratív terápiaként alkalmazva a maximális hatás elérésekor aPTI a kontroll idő 1,5–2,2-szeresére növekedhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vénás tromboembóliás esemény (VTE) megelőzése műtét kapcsán

- A VTE kiterjesztett profilaxisa ortopédiai műtétet követően:

A VTE kiterjesztett profilaxisában végzett kettős vak vizsgálatban, amelyben 179, VTE-vel előzőleg nem kezelt, csípőprotézis-műtéten átesett beteg vett részt, és a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=90), vagy placebót (n=89) kaptak. A mélyvénás trombózis (DVT) incidenciája a kiterjesztett profilaxis során

szignifikánsan alacsonyabb volt az enoxaparin-nátrium esetében a placebohoz képest. Nem számoltak be tüdőembólia előfordulásáról, és nem jelentkezett jelentős vérzés.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo naponta egyszer, sc. n (%)
Kiterjesztett profilaxisban részesült összes beteg	90 (100)	89 (100)
Összes VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Összes DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proximális DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p-érték vs placebo=0,008		
#p-érték vs placebo=0,537		

Egy másik kettős vak vizsgálatban, amelyet 262, VTE-vel nem érintett, csípőprotézis-műtéten átesett beteg részvételével végeztek és ahol a kórházi tartózkodás során kezdeti kezelésként 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot alkalmaztak, a betegeket úgy randomizálták, hogy a kórházból való elbocsátást követően 3 hétig vagy napi egyszer 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot (n=131), vagy placebót (n=131) kaptak. A VTE incidenciája az első vizsgálatához hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb volt a kiterjesztett profilaxis során az enoxaparin-nátrium csoportban, mint a placebocsoportban mind az összesített VTE (enoxaparin-nátrium: 21 [16%], illetve placebo: 45 [34,4%]; p=0,001), mind a proximális DVT (enoxaparin-nátrium: 8 [6,1%], illetve placebo: 28 [21,4%]; p<0,001) tekintetében. A jelentős vérzések tekintetében nem mutatkozott eltérés az enoxaparin-nátriumot és a placebót kapó csoport között.

• *A mélyvénás trombózis (DVT) kiterjesztett profilaxisa onkológiai műtét kapcsán*

Egy kettős vak, multicentrikus vizsgálatban az enoxaparin-nátrium négy hétig, illetve egy hétig alkalmazott profilaktikus adagjának hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 332 olyan betegnél, akiknél hasi vagy medenceüri daganat eltávolítására elektív műtétet hajtottak végre. A betegek 6–10 napig minden nap 4000 NE (40 mg) sc. enoxaparin-nátriumot kaptak, majd véletlen besorolás alapján újabb 21 napig kaptak enoxaparin-nátriumot, vagy placebót. Kétoldali venográfiát végeztek a 25. és a 31. nap között, illetve korábban, ha a vénás tromboembólia tüneteit észlelték. A betegeket három hónapig követték. A hasi vagy medencei daganat műtétjét követően a négyhetes enoxaparin-nátrium profilaxis szignifikánsan csökkentette a venográfiával kimutatott trombózis incidenciáját az egyhetes enoxaparin-nátrium profilaxishoz képest. A kettős vak fázis végén a vénás tromboembólia előfordulási aránya 12,0% (n=20) volt a placebocsoportban, illetve 4,8% (n=8) az enoxaparin-nátriumot csoportban; p=0,02. Ez a különbség három hónap elteltével is fennállt (13,8%, szemben az 5,5%-kal [n=23 versus 9], p=0,01). A vérzés vagy egyéb szövődmények tekintetében nem jelentkeztek különbségek sem a kettős vak, sem a követéses fázisban.

Vénás tromboembólia megelőzése akut belgyógyászati, a betegség miatt várhatóan korlátozott mobilitású betegeknél

Egy kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban a naponta egyszer sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) és 4000 NE (40 mg) adagját hasonlították össze placebóval a DVT megelőzésében akut betegség miatt korlátozott mobilitású belgyógyászati betegeknél (definíció: a megtett távolság <10 méter ≤3 nap alatt). A vizsgálatba szívégtelenségben (NYHA III. vagy IV. stádium); akut légzési elégtelenségben, valamint szövődeményekkel járó krónikus légzési elégtelenségben; akut fertőzésben vagy akut reumás betegségben szenvedő betegeket vontak be, ha a VTE-nek legalább egy kockázati tényezője is fennállt, (≥75 éves életkor, daganat, korábbi VTE, obezitás, visszártágulat, hormonkezelés, valamint krónikus szív- vagy légzési elégtelenség).

Összesen 1102 beteget vontak be a vizsgálatba, és 1073 beteg részesült 6-14 napig tartó kezelésben (az átlagos időtartam 7 nap volt). Az enoxaparin-nátrium naponta egyszer 4000 NE (40 mg) sc. adagja szignifikánsan csökkentette a VTE incidenciáját placebohoz képest.

A hatásossági adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) naponta egyszer, sc. n (%)	Placebo n (%)
Az összes, akut betegséggel kezelt belgyógyászati beteg	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Összes VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Összes DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proximális DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = vénás tromboembóliás események, beleértve a DVT-t, PE-t, valamint a tromboembóliás eredetűnek ítélt halálozást is * p-érték vs placebo =0,0002			

A beválasztást követően körülbelül 3 hónappal a VTE incidenciája szignifikánsan alacsonyabb maradt a 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

Az összes vérzés előfordulása 8,6%, a jelentős vérzések é 1,1% volt a placebocsoportban, 11,7% és 0,3% az enoxaparin-nátrium 2000 NE (20 mg) adagjával, valamint 12,6% és 1,7% az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) adagjával.

Tüdőembóliával kísért vagy a nélküli mélyvénás trombózis kezelése

Egy multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálatban 900, tüdőembóliával (PE) kísért vagy a nélküli, akut alsó végtagi mélyvénás trombózissal érintett beteget randomizáltak kórházi kezelésre a következők szerint: (i) naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium, (ii) 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparin-nátrium vagy (iii) iv. bolus heparin (5000 NE), amelyet folyamatos infúzió követett (a cél az 55–85 másodperces aPTI elérése volt). Összesen 900 beteget randomizáltak, és valamennyi beteg kapott kezelést. Minden beteg warfarin-nátriumot is kapott (a dózist a protrombin idő alapján módosították, hogy az INR értéke 2,0–3,0 közötti legyen), amelyet az enoxaparin-nátrium vagy a hagyományos heparinterápia megkezdése után 72 órán belül kezdtek meg és 90 napig folytattak. Enoxaparin-nátriumot vagy hagyományos heparinterápiát alkalmaztak legalább 5 napig, illetve mindaddig, amíg a megcélzott warfarin-nátrium INR értéket el nem érték. Mindkét enoxaparin-nátrium kezelési protokoll egyenértékű volt a hagyományos heparinterápiával a kiújuló vénás tromboembólia (DVT és/vagy PE) kockázatának csökkentése tekintetében.

A hatásosságra vonatkozó adatokat az alábbi táblázatban tüntettük fel:

	Enoxaparin-nátrium 150 NE/kg (1,5 mg/kg) naponta egyszer, sc. n (%)	Enoxaparin-nátrium 100 NE/kg (1 mg/kg) naponta kétszer, sc. n (%)	Heparin aPTI-hez igazított iv. terápia n (%)
Az összes PE-vel kísért vagy a nélküli DVT miatt kezelt beteg	298 (100)	312 (100)	290 (100)

Összes VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Csak DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proximális DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = vénás tromboembóliás esemény (mély vénás trombózis és/vagy tüdőembólia) *95%-os megbízhatósági tartomány (CI) az összes VTE kezelési különbségekre: - napi egyszeri enoxaparin-nátrium vs heparin (–3,0-tól–3,5-ig) - 12 óránként alkalmazott enoxaparin-nátrium vs heparin (–4,2-től–1,7-ig).			

Jelentős vérzés a betegek 1,7%-ánál jelentkezett a napi egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) adagban adott enoxaparin-nátriummal, 1,3%-uknál a napi kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) adagban adott enoxaparin-nátriummal, valamint 2,1%-uknál a heparinnal.

Instabil angina és ST-elevációval nem járó miokardiális infarktus kezelése

Egy nagy volumenű, multicentrikus vizsgálatba 3171 beteget választottak be, instabil angina vagy non-Q miokardiális infarktus akut fázisában. A betegeket úgy randomizálták, hogy napi egyszer 100–325 mg acetilszalicilsav alkalmazása mellett 12 óránként 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. enoxaparint, vagy nem frakcionált iv. heparint kaptak az aPTI-hez igazítva. A betegeket minimum 2 napig, maximum 8 napig kellett kórházi kezelésben részesíteni, amíg vagy az állapotuk stabilizálódott, vagy revaszkularizációs beavatkozás történt, vagy elbocsátották őket. Állapotukat 30 napig követték. A heparinhoz képest az enoxaparin-nátrium szignifikánsan csökkentette az angina pectoris, a miokardiális infarktus és a halál kombinált incidenciáját, amely a 14. napi adatok szerint 19,8%-ról 16,6%-ra csökkent (a relatív kockázat csökkenése 16,2%). A kombinált incidencia csökkenése 30 nap után is fennmaradt (23,3%-ról 19,8%-ra; a relatív kockázat 15%-os csökkenése).

Nem volt szignifikáns különbség a jelentős vérzések tekintetében, noha gyakrabban alakult ki vérzés a sc. injekció beadási helyén.

ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus kezelése (STEMI)

Egy nagy volumenű multicentrikus vizsgálatban 20 479 fibrinolitikus terápiára alkalmas STEMI-beteget randomizáltak vagy enoxaparin-nátrium kezelésre egyszeri 3000 NE (30 mg) iv. bólusban és azzal egyidőben további 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. injekció formájában, amelyet 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagok követtek 12 óránként; vagy intravénásan alkalmazott, az aktivált tromboplasztinidőhöz (aPTI) igazított nem-frakcionált heparin kezelésre 48 órán át. Valamennyi beteg legalább 30 napon keresztül acetilszalicilsav-kezelésben is részesült. Az enoxaparin-nátrium adagolási stratégiáját a súlyos vesekárosodásban szenvedő, és a 75 éves vagy idősebb betegek esetén módosították. Az sc. enoxaparin-nátrium injekciókat a kórházi elbocsátásig, vagy maximum 8 napig (amelyik előbb bekövetkezett) alkalmazták.

4716 perkután koronária intervencióban kezelt beteg kapott vak elrendezés szerinti adjuváns, antitrombotikus vizsgálati készítményt. Ebből következően az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülő beteg esetén a PCI enoxaparin-nátrium-kezelés mellett zajlott (átállás nélkül) a korábbi klinikai vizsgálatokban meghatározott adagolás szerint, pl. nem adtak újabb adagot abban az esetben, ha az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán belül adták be, illetve 30 NE/kg (0,3 mg/kg) enoxaparin-nátrium iv. bólust alkalmaztak, amennyiben az utolsó sc. adagot a ballon felfújását megelőző 8 órán túl adták be.

Az enoxaparin-nátrium a nem-frakcionált heparinhoz képest 17%-os relatív rizikócsökkenéssel, szignifikánsan csökkentette ($p < 0,001$) az elsődleges végpont, a bármely okból bekövetkezett halál vagy az ismételt miokardiális infarktus (összesített végpont) incidenciáját a randomizálást követő első 30 napon belül (9,9% az enoxaparin-nátrium csoportban; 12,0% a nem-frakcionált heparin csoportban).

Az enoxaparin-nátrium kezelés előnyei, melyek számos hatásossági végpontban megnyilvánultak, a 48. órában jelentkeztek, amikor az újabb miokardiális infarktus relatív kockázatának 35%-os csökkenését észlelték a nem-frakcionált heparinnal kezelt csoporthoz képest ($p < 0,001$).

Az enoxaparin-nátrium kedvező hatása az elsődleges végpont tekintetében egísiségesen megmutatkozott valamennyi kulcsfontosságú alcsoportban, így az életkor, a nem, az infarktus lokalizációja, az anamnézisben szereplő cukorbetegség, az anamnézisben szereplő szívinfarktus, az alkalmazott fibrinolitikum típusa és a vizsgálati készítmény alkalmazásáig eltelt idő vonatkozásában.

Az enoxaparin-nátrium kezelés hatása szignifikánsan kedvezőbb volt a nem-frakcionált heparinhoz viszonyítva a randomizációt követő 30 napon belül a PI-vel kezelt (23%-os relatív rizikócsökkenés) vagy a csak gyógyszeres kezelésben részesült betegek esetén (15%-os relatív rizikócsökkenés, $p=0,27$ az interakcióra).

Az összetett végpont (halál, újabb miokardiális infarktus vagy koponyaűri vérzés a 30. napig) aránya (a nettó klinikai előny mérőszáma) szignifikánsan ritkábban következett be ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (10,1%) a heparincsoporttal összehasonlítva (12,2%), ami a relatív kockázat 17%-os csökkenését jelenti az enoxaparin-nátrium kezelésben részesülők javára.

A jelentős vérzés incidenciája a 30 napon szignifikánsan magasabb volt ($p<0,0001$) az enoxaparin-nátrium csoportban (2,1%), mint a heparincsoportban (1,4%). A gyomor-bélrendszeri vérzés incidenciája magasabb volt az enoxaparin-nátriummal kezelt csoportban (0,5%), mint a heparincsoportban (0,1%), míg a koponyaűri vérzés incidenciája hasonló volt mindkét csoportban (enoxaparin-nátriummal 0,8%, heparinnal 0,7%).

Az enoxaparin-nátrium kezelés első 30 napja során megfigyelt elsődleges végpontra gyakorolt kedvező hatása fennmaradt a 12 hónapos követési periódus alatt.

Májkárosodás

Irodalmi adatok alapján a májcirrózisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B-C stádium) az enoxaparin-nátrium 4000 NE (40 mg) dózisban alkalmazva biztonságosnak és hatásosnak tűnik a véna portae-trombózis megelőzésében, azonban figyelembe kell venni, hogy a közölt vizsgálatoknak lehetnek korlátai. Májkárosodásban szenvedő betegek esetében óvatosan kell eljárni a vérzés fokozott kockázatának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont). Májcirrózisban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A, B vagy C stádium) nem végeztek formális dóziskereső klinikai vizsgálatokat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikai paramétereit elsősorban a plazma anti-Xa-, valamint az anti-IIa aktivitásának időbeli változása alapján tanulmányozták a javasolt adagolási tartományokban, egyszeri és ismételt sc. alkalmazást, illetve az egyszeri iv. beadást követően. Az anti-Xa és az anti-IIa farmakokinetikai aktivitások mennyiségi meghatározására validált amidolitikus módszerekkel került sor.

Felszívódás

Az enoxaparin-nátrium abszolút biohasznosulása sc. injekció után az anti-Xa aktivitás szerint közel 100%.

Különbéle adagokat, gyógyszerformákat és adagolási rendeket lehet alkalmazni:

Az átlagos maximális plazma anti-Xa aktivitás a sc. injekció után 3–5 órával figyelhető meg és 2000 NE, 4000 NE, 100 NE/kg és 150 NE/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg és 1,5 mg/kg) adagban történő egyszeri sc. adagolás után az anti Xa aktivitás körülbelül eléri a 0,2, 0,4, 1,0 illetve 1,3 anti-Xa NE/ml-t.

3000 NE (30 mg) iv. bolus, majd közvetlenül utána 12 óránként adott 100 NE/kg (1 mg/kg) sc. adagolás hatására a kiindulási maximális anti-Xa szint 1,16 NE/ml-nek adódott ($n=16$), az átlagos expozíció pedig a dinamikus egyensúlyi szint 88%-ának felelt meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés második napján áll be.

Ismételt sc. alkalmazással, napi egyszeri 4000 NE (40 mg), illetve napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) protokollok mellett egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapot a 2. napon állt be, az átlagos expozíciós arány hozzávetőlegesen 15%-kal magasabb volt, mint egy egyszeri adagolást követően. A naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) protokollal a dinamikus egyensúlyi állapot a 3-4. napon állt be; az

átlag expozíció körülbelül 65%-kal volt magasabb, mint egyszeri adagolást követően, az anti-Xa aktivitási szint középértékének maximuma és mélypontja körülbelül 1,2 illetve 0,52 NE/ml.

Az injekció térfogata és dóziskoncentrációja a 100–200 mg/ml tartományban nem befolyásolja a farmakokinetikai paramétereket egészséges önkénteseknél.

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája a javasolt adagolási tartományokban lineárisnak mutatkozik.

Az egyéni és a betegek közötti variabilitás kismértékű. Ismételt sc. alkalmazást követően nem jelentkezik akkumuláció.

A plazma anti-IIa aktivitása sc. alkalmazást követően hozzávetőlegesen tízszer alacsonyabb, mint az anti-Xa aktivitás. Az anti-IIa aktivitási szint átlagának maximumát hozzávetőlegesen 3–4 órával az sc. injekciót követően figyelték meg, ami naponta kétszer 100 NE/kg (1 mg/kg) és naponta egyszer 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt alkalmazása után 0,13 NE/ml illetve 0,19 NE/ml értéket ér el.

Eloszlás

Az enoxaparin-nátrium anti-Xa aktivitás tényleges megoszlási térfogata körülbelül 4,3 liter, és megközelíti a vértérfogatot.

Biotranszformáció

Az enoxaparin-nátrium elsősorban a májban metabolizálódik deszulfatációval és/vagy depolimerizációval, kisebb molekulású részecskékre, és ezzel együtt a biológiai hatékonyságot nagyban csökken.

Elimináció

Az enoxaparin-nátrium clearance-e alacsony, 150 NE/kg (1,5 mg/kg) 6 órás iv. infúziót követően az átlagos anti-Xa plazma-clearance 0,74 l/h.

Az elimináció monofázisosnak tűnik, a felezési idő körülbelül az egyszeri sc. dózis utáni 5 órától az ismételt adagolást követő 7 óráig terjed.

Az aktív fragmentumok vese-clearance-e a beadott adag hozzávetőlegesen 10%-ának felel meg, az aktív és nem aktív fragmentumok vesén keresztüli teljes kiürülése pedig a dózis 40%-át teszi ki.

Speciális populációk

Idősek

Egy populációsintűfarmakokinetikai elemzés eredményei alapján az enoxaparin-nátrium kinetikai profilja időseknél normál vesefunkció esetén nem tér el a fiatalabbaktól. Mivel azonban a vesefunkció az életkor előrehaladtával beszűkül, idős betegeknél csökkenhet az enoxaparin-nátrium eliminációja (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egy vizsgálatban, amelyben előrehaladott cirrózisban szenvedő betegeket kezeltek napi egyszeri 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriummal, a maximális anti-Xa aktivitás csökkenése arányos volt a májkárosodás súlyosságával (Child-Pugh-stádiumok szerint), amit elsősorban annak tulajdonítottak, hogy a májkárosodásban az ATIII-szint a csökkent ATIII szintézis következtében alacsonyabb.

Vesekárosodás

Az anti-Xa plazma-clearance és a kreatinin clearance között lineáris kapcsolat figyelhető meg dinamikus egyensúlyi állapotban, ami arra utal, hogy vesekárosodás esetén csökken az enoxaparin-nátrium clearance-e. Közepes (kreatinin clearance 30–50 ml/perc), illetve enyhe (kreatinin clearance 50–80 ml/perc) vesekárosodásban esetén napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adása mellett dinamikus egyensúlyi állapotban kis mértékben növekszik az anti-Xa-expozíció, amely az AUC-értékkel fejezhető ki. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) napi egyszeri 4000 NE (40 mg) ismételt sc. adása mellett az AUC-érték szignifikánsan, átlagosan 65%-kal emelkedik dinamikus egyensúlyi állapotban (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Hemodialízis

Az enoxaparin-nátrium farmakokinetikája hasonlóan tűnt a kontrollcsoportban tapasztaltnál egyszeri 25 NE, 50 NE, vagy 100 NE/kg (0,25, 0,50 vagy 1,0 mg/kg) iv. dózis alkalmazását követően, ugyanakkor a kontrollcsoportéhoz képest kétszer magasabb AUC-értéket mértek.

Testtömeg

Napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) ismételt sc. adását követően az anti-Xa aktivitás átlagos AUC értéke alig volt magasabb dinamikus egyensúlyi állapotban elhízott egészséges önkénteseknél (BMI 30-48 kg/m²), mint a nem obesez kontrollok körében, míg a maximális plazma anti-Xa-aktivitás nem emelkedett. Az obesez, sc. adagolásban részesülő betegek esetében a testtömeghez viszonyított clearance alacsonyabb volt.

Amikor az adagolást nem a testtömeghez igazították, egyszeri 4000 NE (40 mg) sc. dózist követően az anti-Xa expozíció 52%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<45 kg-os) nők, és 27%-kal volt magasabb a kis testtömegű (<57 kg-os) férfiak esetében a normál testtömegű alanyoknál (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók:

Nem észleltek farmakokinetikai interakciót az enoxaparin és az azzal párhuzamosan alkalmazott trombolitikumok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxicitási vizsgálatokban az enoxaparin-nátrium antikoaguláns hatásán kívül nem tapasztaltak nemkívánatos hatásokat patkányokon és kutyákon sc, adott 15 mg/kg/nap adaggal, 13 héten át, illetve patkányokon és majmokon sc. és iv. adott 10 mg/kg/nap adaggal 26 héten át.

Az enoxaparin nem bizonyult mutagénnek *in vitro* vizsgálatokban, beleértve az Ames-tesztet, egér limfóma-mutációs tesztet, humán limfocita-aberráció vizsgálatot, és *in vitro* patkány csontvelőkromoszóma-aberrációs tesztet.

Vemhes patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok 30 mg/kg/nap a sc. alkalmazott enoxaparin-nátrium 30 mg/kg/nap adagig nem mutatott semmilyen teratogén vagy fötotoxikus hatást. Az enoxaparin nem befolyásolta a fertilitást és a reprodukív képességet a hím és nőstény patkányokon, szubkután alkalmazott 20 mg/kg/nap adagokig.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

Sc. injekció

Eza gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

HASZNÁLATI UTASÍTÁS: [A tagállam tölti ki]

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

{ÉÉÉÉ.HH.NN.}

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

[A tagállam tölti ki]

<A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.>

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció

Enoxaparin

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy előretöltött fecskendő (0,2 ml) 2000 NE (20 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy előretöltött fecskendő (0,4 ml) 4000 NE (40 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy előretöltött fecskendő (0,6 ml) 6000 NE (60 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy előretöltött fecskendő (0,8 ml) 8000 NE (80 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy előretöltött fecskendő (0,8 ml) 12 000 NE (120 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy előretöltött fecskendő (1 ml) 10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy előretöltött fecskendő (1 ml) 15 000 NE (150 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szubkután és intravénás alkalmazásra.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Sc./ Iv.

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ AMPULLA

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

Enoxaparin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ampulla (1 ml) 10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Szubkután és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis közben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Sc./ Iv.

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ TÖBBADAGOS INJEKCIÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 50 000 NE (500 mg)/5 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

Enoxaparin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg (3,0 ml) 30 000 NE (300 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy injekciós üveg (5,0 ml) 50 000 NE (500 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz
Egy injekciós üveg (10,0 ml) 100 000 NE (1000 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Szubkután és intravénás alkalmazásra.

Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis körben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBADAGOS INJEKCIÓK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 30 000 NE (300 mg) /3,0 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 50 000 NE (500 mg)/5,0 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Sc. / Iv.

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ 10 000 NE/10 ml (100 mg/10 ml) INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/10 ml oldatos injekció
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

Enoxaparin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg (10,0 ml) 10 000 NE (100 mg) enoxaparin-nátriumot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Extrakorporális alkalmazásra (a dialízis közben).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 000 NE/10 ml (100 mg/10 ml) INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/10 ml oldatos injekció
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Extrakorporális alkalmazásra

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK GING**KÜLSŐ KARTONDOBOZ TOLL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

LOVENOX 10 x 4000 NE (10 x 40 mg) Toll
Enoxaparin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 toll 3,0 ml enoxaparin-nátriumot tartalmaz, ami 10 4000 NE (40 mg) egyszeri adagnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szubkután alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

[A tagállam tölti ki]

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK

LOVENOX 10 x 4000 NE (10 x 40 mg) Toll

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TOLL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LOVENOX 10 x 4000 NE (10 x 40 mg) Toll
enoxaparin

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Sc.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3,0 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. beadás
időpont

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

J
↑
B

[A tagállam tölti ki]

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 30 000 NE (300 mg)/3 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 50 000 NE (500 mg)/5 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 100 000 NE (1000 mg)/10 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 12 000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció
LOVENOX (és egyéb elnevezések) 15 000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin-nátrium

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LOVENOX (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LOVENOX (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) kétféle módon fejti ki hatását.

- 1) Megállítja a meglévő vérrögök nagobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - o Műtét előtt és azt követően
 - o Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott

- Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - Szívroham után
- Megakadályozza a vérrögök képződését a (súlyos veseproblémákban szenvedők kezelésére használt) dialízáló készülék csöveiben.

2. Tudnivalók a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a LOVENOX (és egyéb elnevezések) oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a véralvadást biztosító vérlemezkek száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órán belül gerincközelit vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injekciós üveg:

- Koraszülöttek esetében vagy újszülötteknél 1 hónapos korig a légzési rendellenességgel (ún. „ziháló szindróma”) járó súlyos mérgezés kockázata miatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérében a vérlemezkek száma
- ha Önnél gerincközelit vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Lovenox (és egyéb elnevezések) alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnél beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban sztrókja volt
- ha Önnél magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található erek (ún. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnél a közelmúltban szem- vagy agyműtétje volt
- ha Ön idős (elmúlt 65 éves), különösen, ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Ön sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérvétellel lehet ellenőrizni)

- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a véralvadásért felelős vérlemezkék és a kálium megfelelő mennyiségben található-e a vérében.

Egyéb gyógyszerek és a LOVENOX (és egyéb elnevezések)

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidoгрél vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a véralvadásgátló kezelésben”)
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény
- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő a vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtetet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy LOVENOX (és egyéb elnevezéseket) kezelés alatt áll. Lásd a „Ne alkalmazza a LOVENOX (és egyéb elnevezések) oldatos injekciót” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtetet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Benzil-alkoholt tartalmazó többadagos injekciós üveg:

Fontos információk a LOVENOX (és egyéb elnevezések) egyes összetevőiről

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) tartósítószerként benzil-alkoholt [a benzilalkohol mennyiségét a tagállam írja be] tartalmaz. A benzil-alkohol gyermekeknél 3 éves korig toxikus és allergiás reakciókat válthat ki. Koraszülötteknél vagy újszülötteknél 1 hónapos korig tilos alkalmazni a súlyos károsodás, például a rendellenes légzés kockázata miatt.

Terhes nők esetében a LOVENOX benzil-alkoholt nem tartalmazó gyógyszerformájának alkalmazása javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát.

3. Hogyan kell alkalmazni a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- Lehetséges, hogy otthon folytatnia kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását és saját magának kell beadnia a gyógyszert (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).
- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- A LOVENOX (és egyéb elnevezések) bizonyos szívrohamtípusok és műtétek után vénás injekcióban (intravénásan) is adható.
- Lehetséges, hogy a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) beadandó mennyiségét. Ez az adag az Ön állapotától függ.
- Ha veseproblémái vannak, lehetséges hogy kevesebb LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérében már kialakult vérrögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

2. Vérrögek képződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A LOVENOX (és egyéb elnevezések) adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy 2000 NE (20 mg) naponta egyszer, vagy 4000 NE (40 mg) naponta egyszer.
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) LOVENOX (és egyéb elnevezések).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót kapnia.

❖ *Ha szívroham volt*

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) kétféle típusú szívroham, az ún. STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és a nem STEMI (NSTEMI) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott LOVENOX (és egyéb elnevezések) mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) LOVENOX (és egyéb elnevezések) vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.

- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A LOVENOX (és egyéb elnevezések) első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérrögképződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)..

Az előretöltött fecskendő betegtájékoztatójához: A fecskendő alkalmazására vonatkozó utasítások [A tagállam tölti ki]

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a LOVENOX-ról (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (például warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókról (pl. warfarin) a LOVENOX-ra (és egyéb elnevezésekre)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az úgynevezett INR érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását.
- *Váltás a LOVENOX-ról (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor a következő injekció beadása esedékes lenne, és szedje a gyógyszert az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a LOVENOX-ra (és egyéb elnevezésekre)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is,

ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségével lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Fontos, hogy mindaddig megkapja a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögzépződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a LOVENOX (és egyéb elnevezések) is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. Bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észleli (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergiás reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

- Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:
 - görcsös fájdalom, bőrpír, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei
 - légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei
- Ha fájdalmas, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkíütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.
- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.

- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat.
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek), tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerincscsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) oldatos injekciót tárolni?

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha {a bomlás látható jeleinek leírása} észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LOVENOX (és egyéb elnevezések)?

A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.

[A tagállam tölti ki]

Milyen a LOVENOX (és egyéb elnevezésekkülleme és mit tartalmaz a csomagolás?

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

[A tagállam tölti ki]

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/10 ml oldatos injekció

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin-nátrium

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LOVENOX (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket)?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket) tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LOVENOX (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami akis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A LOVENOX (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejt ki hatását.

- 1) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 000 NE (100 mg)/10 ml injekció a vérrögek képződés megakadályozására szolgál a dialízáló készülék csövében (a dialízáló készülék súlyos vesebetegségben szenvedők kezelésére szolgál).

2. Tudnivalók a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket)

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más, kis molekulatömegű heparinra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.

- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a véralvadást biztosító vérlemezkek száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot áll fenn Önnél (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét), beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órán belül gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) vagy lumbálpunkciót fognak alkalmazni Önnél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó egyéb gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérben a vérlemezkek száma
- ha Önnél gerincvelővel vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd „Műtétek és érzéstelenítések” részt): ezen műveletek és a Lovenox (és egyéb elnevezések) alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelni
- ha Önnek beültetett szívbillentyűje van
- ha Ön szívbelhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha a közelmúltban agyvérzése volt
- ha Önnek magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található erek (ún. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnek a közelmúltban szem- vagy agyműtete volt
- ha Ön idős (elmúlt 65 éves), különösen ha 75 évesnél idősebb
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Önnek sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérértéssel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a véralvadásért felelős vérlemezkek és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérben.

Egyéb gyógyszerek és a LOVENOX (és egyéb elnevezések)

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidoogrel vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek
- Dextrán injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény
- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak

- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) alkalmaz. Lásd „Ne alkalmazza a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)” részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

LOVENOX (és egyéb elnevezések) nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát.

3. Hogyan kell alkalmazni a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket)?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnél. Ennek oka, hogy ezt a gyógyszert injekcióban kell alkalmazni.
- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a dialízis kezelés kezdetén a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

Kezelőorvosa fogja eldönteni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) beadandó mennyiségét.

Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) az ön testtömege alapján, kilogrammonként.

Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnél testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések).

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket) alkalmaztak Önnél

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) alkalmaztak Önnél, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögképződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a LOVENOX (és egyéb elnevezések) is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észlel (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergiás reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli észleli, mint például:

- görcsös fájdalom, bőrpír, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei
- légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei

Ha fájdalmas, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkiütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.
- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.

- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek) tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül*.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) oldatos injekciót tárolni?

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha {a bomlás látható jeleinek leírása} észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LOVENOX (és egyéb elnevezések)?

A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.

[A tagállam tölti ki]

Milyen a LOVENOX (és egyéb elnevezések) külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

[A tagállam tölti ki]

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

LOVENOX (és egyéb elnevezések) 10 x 4000 NE (10 x 40 mg) adagos oldatos injekció tollban
[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

enoxaparin-nátrium

Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LOVENOX (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a LOVENOX (és egyéb elnevezések)?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LOVENOX (és egyéb elnevezések) és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) hatóanyaga az enoxaparin-nátrium, ami a kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) csoportjába tartozik.

A LOVENOX (és egyéb elnevezésekegyéb elnevezések) kétféle módon fejti ki hatását.

- 1) Megállítja a meglévő vérrögök nagyobbodását. Ez segíti a szervezetet a vérrögök lebontásában, és megakadályozza, hogy azok károsodást okozzanak
- 2) Megakadályozza a vérrögök kialakulását a vérben.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazható:

- A vérben már kialakult rögök kezelésére
- A vérrögeképződés megelőzésére a következő helyzetekben:
 - o Műtét előtt és azt követően
 - o Ha akut betegség miatt mozgásában korlátozott
 - o Ha instabil anginában szenved (olyan állapot, amelyben nem jut elég vér a szívbe)
 - o Szívroham után

2. Tudnivalók a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a LOVENOX (és egyéb elnevezések) oldatos injekciót

- Ha allergiás az enoxaparin-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei a következők: kiütés, nyelési vagy légzési zavarok, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- Ha allergiás a heparinra vagy más kis molekulatömegű heparinokra, például nadroparinra, tinzaparinra vagy dalteparinra.
- Ha a heparin az elmúlt 100 nap során olyan reakciót váltott ki Önnél, amely miatt súlyosan csökkent a véralvadást biztosító vérlemezék száma – ezt a reakciót nevezik heparin-indukálta trombocitopéniának –, illetve ha vérében enoxaparin elleni antitestek találhatók.
- Ha súlyos vérzés vagy a vérzés nagy kockázatával járó állapot (például gyomorfekély, a közelmúltban végzett agy- vagy szemműtét) áll fenn Önnél, beleértve a közelmúltban bekövetkezett agyvérzést.
- Ha a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetében kialakult vérrögök kezelésére alkalmazzák és a következő 24 órában gerincközei vagy gerincbe adott érzéstelenítést (úgynevezett epidurális érzéstelenítést) fognak alkalmazni Önnél.
- Koraszülöttek esetében vagy újszülötteknél 1 hónapos korig, a légzési rendellenességgel (ún. „ziháló szindróma”) járó súlyos mérgezés kockázata miatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) nem cserélhető fel a kis molekulatömegű heparinok csoportjába tartozó más gyógyszerekkel, mivel ezek nem pontosan azonosak, így a hatásuk és alkalmazási módjuk eltérő.

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha korábban előfordult már Önnél, hogy heparin alkalmazása következtében súlyosan lecsökkent a vérében a vérlemezék száma
- ha Önnél gerincközei vagy gerincbe adott érzéstelenítést vagy gerinccsapolást fognak végrehajtani (lásd a „Műtétek és érzéstelenítések” című részt): ezen műveletek és a Lovenox (és egyéb elnevezések) alkalmazása között bizonyos időnek kell eltelnie
- ha Önnek beültetett szívbillentyűje van
- ha korábban gyomorfekélye volt
- ha Ön szívbélhártya-gyulladásban (a szív belső rétegének fertőzése) szenved
- ha a közelmúltban agyvérzése volt
- ha Önnek magas a vérnyomása
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy ha a cukorbetegség miatt károsodtak a szemében található véregek (ún. diabéteszes retinopátia alakult ki)
- ha Önnek a közelmúltban szem- vagy agyműtete volt
- ha Ön idős (elmúlt 65 éves), különösen ha 75 évnél is idősebb
- ha Ön vesebetegségben szenved
- ha Ön májbetegségben szenved
- ha Önnek sovány vagy túlsúlyos
- ha az Ön vérében túl magas a kálium szintje (ezt vérévéléssel lehet ellenőrizni)
- ha Ön jelenleg olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolják a vérzést (lásd az „Egyéb gyógyszerek” című részt).

Lehetséges, hogy a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt, illetve alkalmazása során bizonyos időközönként vérvizsgálatot végeznek Önnél; ezzel azt ellenőrzik, hogy a véralvadásért felelős vérlemezék és a kálium megfelelő mennyiségben találhatók-e a vérében.

Egyéb gyógyszerek és a LOVENOX (és egyéb elnevezések)

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

- Warfarin – vérhígító
- Acetilszalicilsav, klopidoгрél vagy egyéb, a vérrögök kialakulásának megelőzésére alkalmazott gyógyszerek (lásd még a 3. pontban: „Váltás a véralvadásgátló kezelésben”)
- Dextransz injekció – vérpótlásra alkalmazott készítmény
- Ibuprofen, diklofenák, ketorolak vagy egyéb ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, amelyeket az ízületi gyulladásban jelentkező fájdalom és duzzanat, valamint egyéb állapotok kezelésére használnak
- Prednizolon, dexametazon vagy más, az asztma, reumatoid artritisz és egyéb állapotok kezelésére használt gyógyszerek
- Olyan gyógyszerek, amelyek hatására megnő a vér káliumszintje, például káliumsók, vízhajtó tabletták, illetve egyes szívgyógyszerek.

Műtétek és érzéstelenítés

Amennyiben gerinccsapolást vagy olyan műtet végeznek Önnél, amelyben epidurális vagy gerincvelői érzéstelenítést alkalmaznak, szóljon kezelőorvosának, hogy LOVENOX (és egyéb elnevezések) kezelés alatt áll. Lásd „Ne alkalmazza a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket)” című részt. Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha bármilyen gerincbántalma van, vagy ha korábban gerincműtet végeztek Önnél.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes és mesterséges szívbillentyűje van, a vérrögök kialakulásának kockázata nagyobb lehet az Ön esetében. Erről kezelőorvosa fogja tájékoztatni Önt.

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Fontos információk a LOVENOX (és egyéb elnevezések) egyes összetevőiről

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) tartósítószerként benzil-alkoholt [a benzil-alkohol-tartalmat a tagállam tölti ki] tartalmaz. A benzil-alkohol gyermekeknél 3 éves korig toxikus és allergiás reakciókat válthat ki. Koraszülötteknél vagy újszülötteknél 1 hónapos korig nem tilos alkalmazni súlyos károsodás, például rendellenes légzés kockázata miatt.

Terhes nők esetében a LOVENOX benzil-alkoholt nem tartalmazó gyógyszerformájának alkalmazása javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Javasolt, hogy az Önt kezelő egészségügyi szakember jegyezze fel az Ön által alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát.

3. Hogyan kell alkalmazni a LOVENOX-ot? (és egyéb elnevezéseket)

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer alkalmazása

- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezéseket) rendszerint bőr alá adott (szubkután) injekció formájában alkalmazzák.
- Előfordulhat, hogy otthon folytatnia kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását, és saját magának kell beadnia azt (az ehhez szükséges útmutatást lejjebb találja).

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) izomba nem adható.

Mekkora adagot fognak alkalmazni Önnél?

- Kezelőorvosa fogja eldönteni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) beadandó mennyiségét. Ez az adag attól függ, milyen okból alkalmazzák Önnél a gyógyszert.
- Ha vesebetegségben szenved, lehetséges, hogy kevesebb LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) adnak be Önnek.

1. A vérben kialakult rögök kezelése

- Az ajánlott adag naponta egyszer 150 NE (1,5 mg) kilogrammonként, az Ön testtömege alapján, vagy naponta kétszer 100 NE (1 mg) kilogrammonként, az Ön testtömege alapján.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót kapnia.

2. A vérrögződés megelőzésére a következő helyzetekben:

❖ *Műtét vagy olyan időszak, amikor betegség miatt kevesebbet tud mozogni*

- A LOVENOX (és egyéb elnevezések) adagja attól függ, mekkora a valószínűsége vérrögök kialakulásának az Ön esetében. A beadandó mennyiség vagy naponta egyszer 2000 NE (20 mg), vagy naponta egyszer 4000 NE (40 mg).
- Ha műtetre vár, az első injekciót általában 2 órával vagy 12 órával a műtét előtt adják be Önnek.
- Ha betegség miatt kevesebbet mozoghat, a javasolt adag naponta egyszer 4000 NE (40 mg) LOVENOX (és egyéb elnevezések).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

❖ *Ha szívrohamra volt*

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) kétféle típusú szívroham, az úgynevezett STEMI (az ST-szakasz emelkedésével járó szívizominfarktus) és NSTEMI (az ST-szakasz emelkedésével nem járó szívizominfarktus) esetében alkalmazható. Az Önnek beadott LOVENOX (és egyéb elnevezések) mennyisége az Ön életkorától és a szívroham típusától függ.

NSTEMI típusú szívroham esetén:

- Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén, 75 éves kor alatt:

- A kezdeti adag 3000 NE (30 mg) LOVENOX (és egyéb elnevezések) vénás injekcióban.
- Ezzel egy időben bőr alá adott (szubkután) injekció formájában is beadják Önnek a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések). Az ajánlott adag 12 óránként 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- Kezelőorvosa rendszerint acetilszalicilsavat is rendelni fog Önnek.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

STEMI típusú szívroham esetén, 75 éves és idősebb betegeknél:

- Az ajánlott adag 12 óránként 75 NE (0,75 mg) testtömeg-kilogrammonként.
- A LOVENOX (és egyéb elnevezések) első két injekcióban beadható maximális adagja 7500 NE (75 mg).
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, meddig kell kapnia a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciót.

Perkután koronária intervenció (PCI) műtét esetében:

Attól függően, mikor alkalmazták Önnél legutóbb a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy PCI műtét előtt még egy adag LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) ad be Önnek. Ez vénás injekció formájában történik.

3. Vérrögződés megakadályozása a dializáló készülék csöveiben

- Az ajánlott adag 100 NE (1 mg) testtömeg-kilogrammonként.

- A LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) a szervezetéből kivezető csőbe (artériás szár) vezetik be a dialízis kezelés kezdetén. Ez a mennyiség rendszerint 4 órás kezelésre elegendő. Szükség esetén azonban kezelőorvosa beadhat Önnek testtömeg-kilogrammonként további 50–100 NE (0,5–1 mg) LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)..

Használati utasítás a toll alkalmazásához [A tagállam tölti ki]

A véralvadásgátló kezelés váltása

- *Váltás a LOVENOX-ról (és egyéb elnevezések) a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókra (pl. warfarinra)*
Kezelőorvosa javaslatára vérvizsgálatot végeznek Önnél az úgynevezett INR- érték meghatározására, ami alapján kezelőorvosa dönt arról, mikor kell abbahagyni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását.
- *Váltás a K-vitamin-antagonistáknak nevezett vérhígítókról (pl. warfarin) a LOVENOX-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a K-vitamin-antagonista szedését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendel az ún INR-érték meghatározására, ami alapján ő dönt arról, mikor kell elkezdni a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását.
- *Váltás a LOVENOX-ról (és egyéb elnevezések) szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésre*
Hagyja abba a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását. A szájon át szedhető véralvadásgátló szedését 0–2 órával az előtt az időpont előtt kezdje el, amikor az injekció beadása esedékes lenne előtt kezdje el, és szedje gyógyszerét az előírt módon.
- *Váltás a szájon át szedhető véralvadásgátló-kezelésről a LOVENOX-ra (és egyéb elnevezések)*
Hagyja abba a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló szedését. A LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását a szájon át alkalmazandó véralvadásgátló utolsó bevételétől számított 12 óra elteltével kezdje el.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A LOVENOX (és egyéb elnevezések) biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták.

Ha az előírtnál több LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok vagy túl kevés LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések) alkalmazott, azonnal értesítse kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, még akkor is, ha nincsenek tünetei vagy panaszai. Amennyiben egy gyermek véletlenül beadja magának vagy lenyeli a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések), azonnal vigye őt egy kórház sürgősségi osztályára.

Ha elfelejtette alkalmazni a LOVENOX-ot (és egyéb elnevezések)

Ha elfelejtett beadni magának egy adagot, pótolja, amint eszébe jut. Ne adjon be magának kétszeres adagot ugyanazon a napon a kihagyott adag pótlására. Napló vezetése segítségére lehet abban, hogy ne hagyjon ki adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Fontos, hogy mindaddig megkapja a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekciókat, amíg kezelőorvosa úgy dönt, hogy abbahagyhatja a kezelést. Ha idő előtt abbahagyja az injekció alkalmazását, vérrög alakulhat ki a szervezetében, ami rendkívül veszélyes lehet.

4. Lehetséges mellékhatások

A vérrögképződés megakadályozására szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a LOVENOX (és egyéb elnevezések) is okozhat vérzést, amely életveszélyes is lehet. bizonyos esetekben a vérzés jelei nem egyértelműek.

Ha olyan vérzést tapasztal, amely nem áll el magától, vagy ha jelentős vérzésre utaló tüneteket észleli (szokatlan gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzanat), haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy szorosabb megfigyelésre van szükség, vagy megváltoztathatja a gyógyszerét.

Hagyja abba a LOVENOX (és egyéb elnevezések) alkalmazását és beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha súlyos allergiás reakció bármely jelét (pl. nehézlégzés, ajak-, száj-, torok- vagy szemduzzanat) tapasztalja.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának:

Ha vérrög okozta érelzáródás bármilyen jelét észleli, mint például:

- görcsös fájdalom, bőrpír, melegségérzet vagy az egyik láb duzzanata – ezek a mély vénás trombózis tünetei
- légszomj, mellkasi fájdalom, ájulás vagy vér felköhögése – ezek a tüdőembólia tünetei

Ha fájdalmas, sötétpiros pontokból álló bőr alatti kiütése keletkezik, ami enyhe nyomás hatására sem halványodik el.

Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzését rendelheti el Önnél a vérlemezkeszám ellenőrzésére.

A lehetséges mellékhatások összefoglaló listája:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet)

- Vérzés
- A májenzimek vérbeli szintjének növekedése.

Gyakori (10 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- A szokásosnál gyakrabban kialakuló véraláfutások, amiket az alacsony vérlemezkeszám okozhat.
- Rózsaszín foltok a bőrön, amelyek főleg a LOVENOX (és egyéb elnevezések) injekció beadásának helyén jelennek meg.
- Bőrkiütés (csalánkiütés, urtikária).
- Viszkető, vörös bőr.
- Véraláfutás vagy fájdalom az injekció beadási helyén.
- Csökkent vörösvértestszám.
- Magas vérlemezkeszám a vérben.
- Fejfájás.

Nem gyakori (100 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Hirtelen jelentkező súlyos fejfájás. Ez az agyban kialakult vérzésre utalóhat.
- A gyomor érzékenysége, telítettségérzés, ami vérzésre utalhat
- Nagy, vörös, szabálytalan alakú bőrelváltozások hólyagokkal vagy azok nélkül.
- Bőrirritáció (helyi irritáció).
- A bőr vagy a szemfehérje besárgulása, és a vizelet sötétebbé válása, ami májproblémára utalhat.

Ritka (1000 beteg közül legalább 1-et érinthet)

- Súlyos allergiás reakció, melynek a jelei lehetnek: bőrkiütés, nyelési vagy légzési nehézségek, az ajkak, arc, torok vagy a nyelv duzzanata.
- A vér káliumszintjének növekedése, ami nagyobb valószínűséggel fordul elő vese- vagy cukorbetegség esetén. Kezelőorvosa a káliumszintet vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.

- Az eozinofil sejtek számának növekedése a vérben. Kezelőorvosa vérvizsgálat elvégzésével ellenőrizheti.
- Hajhullás.
- Csontritkulás (olyan állapot, amelyben a csontok könnyebben törnek) tartós alkalmazást követően.
- Bizsergés, zsibbadás, és izomgyengeség (különösen a test alsó részében) gerinccsapolás vagy gerincvelőbe adott érzéstelenítő alkalmazása után.
- A húgyhólyag vagy a bél működése feletti kontroll elvesztése (nem tudja szabályozni vizeletét, székletét).
- Keményedés vagy csomó az injekció beadási helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LOVENOX (és egyéb elnevezések) oldatos injekciót tárolni?

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha {a bomlás látható jeleinek leírása} észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LOVENOX (és egyéb elnevezések)?

A készítmény hatóanyaga az enoxaparin-nátrium.

[A tagállam tölti ki]

Milyen a LOVENOX (és egyéb elnevezések) külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki] *[For referral procedures]*

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

[A tagállam tölti ki]

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.