



DIRECTORATE FOR PHARMACEUTICAL POLICY AND MONITORING
Strategy and Sustainability Division
Ministry for Social Policy

MSOC/HEC Circular No 75/2008
Ref df04/08

1st August 2008

Attention all Consultants
Medical Officers
Pharmacists
Nurses

Re: Enoxaparin (Clexane®)

It has been brought to our attention that in view of the shortage of supply of enoxaparin, Clexane® might be available in an Italian package. Currently Clexane® 2000 IU, 6000 IU and 8000 IU are available in the Italian package whereas Clexane® 4000 IU and 10,000 IU are available in the French Package.

Please note that all doses of Clexane® in the French package can be administered by the subcutaneous route and intravascular route. Clexane® 2000 IU and 4000 IU in the Italian package can be administered by the subcutaneous route and intravascular route whilst Clexane® 6000 IU, 8000 IU and 10,000 IU in the Italian package can **only** be administered by the subcutaneous route.

Kindly refer to the summary of product characteristics and to the product information leaflets of Clexane®.

For your attention please

Ms. Isabelle Zahra Pulis
Director, Pharmaceutical Policy and Monitoring

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CLEXANE 2.000 I.U. aXa solution for injection
CLEXANE 4.000 I.U. aXa solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CLEXANE 2.000 I.U. aXa solution for injection

Each 0.2 ml prefilled syringe contains:

Active principle: enoxaparin sodium 2.000 I.U. aXa.

CLEXANE 4.000 I.U. aXa solution for injection

Each 0.4 ml prefilled syringe contains:

Active principle: enoxaparin sodium 4.000 I.U. aXa.

For a full the list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection by subcutaneous and intravascular routes.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in general surgery, orthopaedic surgery and in medical patients bedridden at risk of DVT.
- Treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism
- Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, administered concurrently with acetylsalicylic acid.
- Prevention of coagulation during haemodialysis.

4.2 Posology and method of administration

Administration by the subcutaneous route

Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction

The recommended dosage of enoxaparin sodium is 100 I.U. anti-Xa (1 mg)/Kg every 12 hours by subcutaneous injection, administered concurrently with oral acetylsalicylic acid (100 to 325 mg daily). Patients should receive enoxaparin sodium for at least 2 days and continue until normalization.

Usually, the treatment duration is 2 to 8 days.

Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis (DVT)

In patients with a moderate risk of venous thromboembolism, an effective prevention of the thromboembolic disease is obtained through a 2.000 I.U. aXa (0.2 ml)/die injection.

In general surgery, the first injection should be administered about 2 hours before surgery.

In patients with a high thromboembolic risk and, in particular, while preparing to orthopaedic surgery, it is recommended to administer a dose of enoxaparin sodium of 4.000 I.U. aXa (0.4 ml)/die in a single daily administration.

In orthopaedic surgery the first injection will be administered 12 hours before surgery.

The duration of treatment will last until the risk of thromboembolism persists and, in general, until the full return to deambulation of the patient (an average of 7 to 10 days after surgery).

Under normal use conditions, enoxaparin sodium does not change coagulation parameters. Treatment monitoring based on such tests is therefore useless.

In the treatment of deep vein thrombosis, enoxaparin sodium follows the conventional heparin treatment instituted after positive diagnosis.

Enoxaparin sodium will be administered at the rate of one injection every 12 hours for 10 days. Each injection dose will be 100 I.U. aXa/kg of body weight.

In *medical patients bedridden and at risk of DVT*, the recommended dose of enoxaparin sodium is 40 mg once a day by subcutaneous injection. The enoxaparin sodium treatment is prescribed for a minimum of 6 days and continued until the full return to deambulation, for a maximum of 14 days.

Longer treatment duration may be appropriate: the administration of enoxaparin sodium should continue for as long as there is a risk of thromboembolism and until the full return to deambulation of the patient.

Biological monitoring: see section 4.4.

Injection technique

Subcutaneous injection should be made preferably when the patient is lying down, in the subcutaneous cell tissue alternatively between the left and right anterolateral or posterolateral abdominal wall.

The prefilled syringe is ready for use, the air bubble should therefore not be expelled from the syringe before the injection.

The injection must be performed by introducing the whole length of the needle perpendicularly and not tangentially into a skin fold held between the thumb and index finger.

The skin fold should be maintained for the whole duration of the injection.

Administration by the intravascular route

Prevention of coagulation during haemodialysis

In patients undergoing repeated sessions of haemodialysis, the prevention of coagulation within the extracorporeal circulation may be obtained with the administration of a dose equivalent to 100 I.U./kg into the arterial line at the beginning of a dialysis session. This dose is usually sufficient for a 4-hour session. If fibrin rings are found into the circuit, a further dose of 50-100 I.U./kg may be given according to the time remained to the end of the session. For patients at a high risk of haemorrhage (particularly during pre or post-operative dialysis sessions) or presenting evolving haemorrhage syndromes, the dialysis sessions may be performed by giving a dose of 50 I.U./kg (double vascular access) or of 75 I.U./kg (single vascular access).

4.3 Contraindications

- History of thrombocytopenia with enoxaparin (see section 4.4)
- Haemorrhagic manifestations or tendencies linked to haemostasis impairment, except for consumption coagulation disorders not linked to heparin.
- Organ lesions at risk of bleeding.
- Acute bacterial endocarditis (except for those related to mechanical prosthetic heart valves).
- Haemorrhagic cerebrovascular accidents.
- Hypersensitivity to enoxaparin, heparin or its derivatives including low molecular weight heparins.
- Locoregional anaesthesia in elective surgical procedures is contraindicated in patients receiving heparin for reasons other than prophylaxis
- Relative contraindications: association with ticlopidine, salicylates or NSAIDs, inhibitors of platelet aggregation (dipyridamol, sulphinpyrazone etc.).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Warnings

Low molecular weight heparins differ in the method used for their production, molecular weight and specific anti-Xa activity, units and dosage; therefore, switching from an active principle to another should not be done. This results in differences in the pharmacokinetic properties and in the associated biological activities (eg. antithrombin activity and platelet interactions). Particular attention should therefore be paid and the instructions for use of the single medicinal products should be respected.

Spinal/epidural anaesthesia

In patients undergoing spinal or epidural anaesthesia, epidural analgesia or lumbar puncture, the prophylaxis with low doses of low molecular weight heparins may rarely be associated with spinal or epidural haematomas resulting in long-term or permanent paralysis. The risk is increased by the use of

indwelling peridural catheters for continuous infusion or the concomitant use of additional drugs affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), platelet aggregation inhibitors or anticoagulants, traumas or repeated spinal puncture, the presence of impaired haemostasis and advanced age. The presence of one or more of these risk factors should carefully be assessed before initiating this type of anesthesia/analgesia when low molecular weight heparins are given as prophylaxis.

Placement of a spinal catheter should be performed at least 8-12 hours after the last administration of prophylactic doses of low molecular weight heparin. Subsequent doses should not be given sooner than 2-4 hours after the placement or removal of the catheter, and further delayed or not administered in case of haemorrhagic aspirate during the initial placement of the spinal or epidural needle. The removal of an indwelling epidural catheter should be performed at the longest possible delay from the last prophylactic dose of heparin (approx. 8-12 hours) given during anesthesia.

Should it be decided to administer low molecular weight heparin before or after peridural/spinal anesthesia, careful vigilance and frequent monitoring should be exercised to detect any signs and symptoms of neurological impairment such as: back pain, sensory and motor deficits (numbness and weakness of the lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Nurses should be instructed to detect these signs and symptoms. Patients should be instructed to inform immediately their physician or nurse if they experience any of the above symptoms.

If signs or symptoms of spinal or epidural haematoma are suspected, urgent diagnosis and treatment including spinal cord decompression should be initiated.

Heparin induced thrombocytopenia

Thrombocytopenia is a well known complication of heparin treatment and it may appear 4 to 10 days after starting the treatment, but also earlier in case of a history of heparin induced thrombocytopenia. In 10 to 20% of patients a mild thrombocytopenia may appear at an early stage (platelet count higher than $100.000/\text{mm}^3$) and it may remain stable or regress even if the heparin administration is continued. A more severe immunomediated form (type II heparin induced thrombocytopenia) may occur in some cases, characterized by the formation of antibodies affecting the heparin-platelet factor 4 complex. New thrombus formation associated with thrombocytopenia deriving from the irreversible platelet aggregation induced by heparin, the so-called "white thrombus syndrome" may develop in these patients. This may lead to severe thromboembolic complications such as skin necrosis, lower limb arterial embolism, myocardial infarction, pulmonary embolism, stroke and sometimes death. The administration of low molecular weight heparin should therefore be discontinued not only in case of appearance of thrombocytopenia but also if the patient develops a new thrombosis or an aggravation of an existing thrombosis. The anticoagulant therapy, for the thrombosis caused by the ongoing treatment, or for the appearance of a new thrombosis or for the aggravation of an existing thrombosis, should be instituted by the administration of an alternative anticoagulant medication after heparin discontinuation. The immediate institution of an oral anticoagulant treatment is risky in this case (episodes of aggravation of thrombosis have been reported).

Therefore, a thrombocytopenia of any kind should carefully be monitored.

Should the platelet count decrease below $100.000/\text{mm}^3$, or in case of recurrent thrombosis, the low molecular weight heparin should be discontinued.

Platelet count should be assessed before starting the treatment, then twice a week during the first month of treatment in case of long-term administrations.

Percutaneous coronary revascularization procedures

To minimize the risk of bleeding following the use of vascular instrumentation to treat unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, the vascular sheath should remain in place for 6 to 8 hours following the administration of a subcutaneous dose of enoxaparin sodium. The next scheduled dose should be given no sooner than 6 to 8 hours after the sheath removal. The access site of the procedure should be examined for signs of bleeding or haemathoma formation.

Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves

The use of Clexane for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately investigated. In a clinical study of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves given enoxaparin (1mg/kg/bid) to reduce the risk of thromboembolism, only 2

out of 8 women developed clots resulting in blockage of the valve and leading to maternal and foetal death. There have been isolated post-marketing reports of valve thrombosis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves while receiving enoxaparin for thromboprophylaxis. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism (see section 4.4 “*Precautions for use: Mechanical Prosthetic Heart Valves*”).

Laboratory tests:

At doses used for the prophylaxis of venous thromboembolism, enoxaparin sodium does not influence significantly the bleeding time and global coagulation time tests, nor does it affect platelet aggregation or binding of fibrinogen to platelets.

At higher doses, increases in aPTT (activated partial thromboplastin time) and ACT (activated clotting time) may occur.

Increases in aPTT and ACT are not linearly correlated with increasing enoxaparin sodium antithrombotic activity and therefore are unsuitable and unreliable for monitoring enoxaparin sodium activity.

Precautions for use

- Do not administer by the intramuscular route
- Haemorrhage
- As with other anticoagulants, bleeding may occur at any site (see “*Undesirable effects*”). In case of bleeding, the origin of the bleeding should be investigated and an appropriate treatment instituted.
- As with other anticoagulants, enoxaparin sodium should be used with caution in case of potentially increased bleeding, such as:
 - impaired haemostasis;
 - history of peptic ulcer;
 - recent ischaemic stroke;
 - severe uncontrolled arterial hypertension;
 - diabetic retinopathy;
 - recent neuro-or ophthalmologic surgery;
 - concurrent use of medications influencing haemostasis (see section 4.5)

Mechanical prosthetic heart valves

The use of Clexane has not been adequately investigated for thromboprophylaxis in patients with mechanical prosthetic heart valves. Isolated cases of prosthetic heart valve thrombosis have been reported in patients with mechanical prosthetic heart valves while on therapy with enoxaparin for thromboprophylaxis. Confounding factors, including underlying disease and insufficient clinical data, limit the evaluation of these cases. Some of these cases were pregnant women in whom thrombosis led to maternal and foetal death. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism (see section 4.4 “*Warnings: Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves*”).

Haemorrhage in the elderly

No increased bleeding tendency was observed in the elderly with dosage ranges used for the prophylaxis of venous thromboembolism. Elderly patients (especially patients 80 years of age and older) may be at an increased risk for bleeding complications with the therapeutic dosage ranges. Careful clinical monitoring is advised (see section 5.2).

Renal impairment

In patients with renal impairment, there is a risk of an increase in exposure of enoxaparin sodium which could lead to an increased risk of bleeding. Since levels of enoxaparin sodium are significantly increased in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30ml/min), a dosage adjustment is recommended for both the therapy and the prophylaxis of venous thromboembolism. Although no dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50ml/min) and mild (creatinine clearance 50-80ml/min) renal impairment, careful monitoring is advised (see section 5.2).

Haemodialysis: dosage should be adjusted if the anti-Xa activity results lower than 0.4 I.U./ml or higher than 1.2 I.U./ml.

Low weight patients

Increased levels of enoxaparin sodium with prophylactic dosages (non-weight adjusted) have been observed in low-weight women (<45kg) and low-weight men (<57kg) with venous thromboembolism; this may lead to a higher risk of bleeding. Therefore, careful clinical monitoring is advised in these patients (see section 5.2).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Inadvisable combinations:

- *Acetylsalicylic acid and other salicylates* (by the general route):
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function and damage to gastro-duodenal mucosa by salicylates).
Use other substances for the analgesic and antipyretic effect.
- *NSAIDs* (by the general route)
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function and damage to gastro-duodenal mucosa by non-steroidal anti-inflammatory drugs).
If such a combination is unavoidable, close clinical and laboratory monitoring is required.
- *Ticlopidine*
Increased risk of bleeding (ticlopidine-induced inhibition of platelet function).
The combination with high-dose heparin is advised against.
The combination with low-dose heparin (preventive heparin therapy) requires close clinical and laboratory monitoring.
- *Other platelet antiaggregants (clopidogrel, dipyridamol, sulphinpyrazone etc.)*
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function)

Combinations requiring precautions:

- *Oral anticoagulants*
Potentiation of the anticoagulant effect. Heparin alters the dosage of prothrombin rate.
When replacing heparin with oral anticoagulants:
 - a. strengthen clinical monitoring
 - b. to monitor the effect of the oral anticoagulants, collect blood sample before the heparin administration, if this latter is discontinuous or, preferably, use a heparin-insensitive reagent.
- *Glucocorticoids* (by general route)
Aggravation of the bleeding risk peculiar to the treatment with glucocorticoids (gastric mucosa, vascular fragility) at high doses or in prolonged treatment for more than 10 days.
Combinations must be justified; strengthen clinical monitoring.
- *Dextran* (parenteral route)
Increased bleeding risk (inhibition of platelet function).
Adjust the heparin posology in order not to exceed a hypocoagulability higher than 1.5 times the reference value, during the combination and after dextran discontinuation.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal studies have not shown any evidence of embryotoxicity or teratogenicity.

In the pregnant rat, the transfer of ³⁵S-enoxaparin sodium across the maternal placenta to the foetus is minimal.

In women, there is no evidence that enoxaparin sodium crosses the placental barrier during the second trimester of pregnancy. No information is available concerning the first and the third trimesters. For these reasons and because animal studies are not always predictive of human response, this drug should not be used during pregnancy unless the physician deems it necessary.

(see also section 4.4 “*Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves*” and “*Precautions: Mechanical prosthetic heart valves*”).

Lactation

In lactating rats, the concentration of ³⁵S-enoxaparin sodium or its labelled metabolites in milk is very low.

It is unknown whether enoxaparin sodium is excreted in human breast milk.

The oral absorption of enoxaparin sodium is unlikely. However, as a precaution, lactating mothers receiving enoxaparin sodium should be advised to avoid breast-feeding.

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

Enoxaparin sodium has no effect on the ability to drive and operate machines.

4.8 Undesirable effects

- **Haemorrhage**

As with other anticoagulants bleeding may occur during enoxaparin sodium therapy in the presence of associated risk factors such as, organic lesions liable to bleed, invasive procedures or following the use of medications affecting haemostasis (see section 4.4 “Precautions” and section 4.5). Major haemorrhage including retroperitoneal and intracranial bleeding have been reported, some having been fatal.

There have been very rare reports of spinal or epidural haematomas with the concurrent use of prophylactic doses of heparin during spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture.

The haematomas have resulted in varying degrees of neurological injuries including long term or permanent paralysis (see section 4.4).

- **Thrombocytopenia**

Mild, transient and asymptomatic thrombocytopenia has been reported during the first days of therapy. Immuno-allergic thrombocytopenia, with thrombosis, has rarely been reported. In some cases, thrombosis was complicated by organ infarction or limb ischemia (see section 4.4).

- **Local reactions**

Pain, haematoma and mild local irritation may be caused by the subcutaneous injection of enoxaparin sodium. Rarely, hard inflammatory nodules which are not cystic enclosures of enoxaparin sodium, have been observed at the injection site. They resolve after a few days and did not require therapy discontinuation.

Exceptional cases of skin necrosis at the injection site have been reported with heparins and low molecular weight heparins.

These phenomena are usually preceded by purpura or erythematous plaques, infiltrated and painful. In these cases, it is necessary to discontinue the treatment with enoxaparin sodium.

- **Others**

Although rare, cutaneous (bullous eruptions) or systemic allergic reactions, including anaphylactoid-like reactions may occur. In some cases discontinuation of therapy may be necessary.

Very rare episodes of cutaneous vasculitis due to hypersensitivity have been reported.

Asymptomatic and reversible increases in platelet counts and plasma concentrations of liver enzymes have been reported.

Cases of hyperkalaemia have been reported with heparins and low molecular weight heparins.

4.9 Overdose

Massive oral administration of enoxaparin (no case reported) does not lead, in principle, to any serious consequences, owing to its poor gastric and intestinal absorption.

This may be checked by plasma assays of anti-Xa and anti-IIa activities.

Accidental overdose by subcutaneous administration of massive enoxaparin doses may produce haemorrhagic complications for the appearance of the anticoagulant activity, that can be largely neutralised by slow intravenous injection of protamine (sulphate or hydrochloride).

The dose of protamine should be equal to the dose of enoxaparin injected, that is: 1 mg or 100 antiheparin units of protamine to neutralise the anti-IIa activity generated by 1mg (100 IU aXa) of enoxaparin, if enoxaparin has been given in the previous 8 hours. On the contrary, if enoxaparin has been administered more than 8 hours before the administration of protamine or if it is deemed necessary to give a second dose of protamine, an infusion of 0.5 mg protamine for 1 mg enoxaparin may be used. Twelve hours after enoxaparin administration, protamine may be unnecessary. However, even with high doses of protamine, the anti-Xa activity of enoxaparin is never completely neutralised (maximum approximately 60%), thus permitting the persistence of an antithrombotic activity.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agent, heparin group; ATC code B01AB05

Enoxaparin sodium is a low molecular weight heparin, with a mean molecular weight of approximately 4,500 daltons.

The distribution of molecular weight is the following:

< 2000 daltons ≤ 20%

2000 to 8000 daltons ≥ 68%

> 8000 daltons ≤ 18%

Sodium enoxaparin is obtained through alkaline depolymerization of heparin benzyl ester derived from pig intestinal mucosa. Its structure is characterized by a group of 2-O-sulpho-4-enopyranosuronic acid at the nonreducing end of the chain, and by a 2-N, 6-O-disulfo-D-glucosamine structure at the reducing end of the chain. Almost 20% of enoxaparin structure (15% to 25%) contains a 1.6 anhydrous derivative at the reducing end of the polysaccharidic chain.

In an in vitro purified system, enoxaparin sodium has a high anti-Xa activity (approximately 100 IU/mg) and a low anti-IIa or anti thrombin activity (approximately 28 IU/mg). The pharmacodynamic parameters studied in healthy volunteers at enoxaparin concentrations over 100-200 mg/ml resulted comparable.

Clinical data on the treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction

In an ample multicenter trial, 3171 patients suffering from acute unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction have been enrolled and randomized to receive, concurrently with aspirin (100 to 325 mg once daily), 1 mg/kg subcutaneous enoxaparin sodium every 12 hours or intravenous unfractionated heparin at dosages adjusted according to the activated partial thromboplastin time (aPTT). Patients have been treated in hospital for a min. of 2 days up to a max. of 8 days, until stabilization of the clinical conditions, revascularization procedure or hospital dismissal. Patients have been followed for 30 days. Enoxaparin sodium, compared to classical heparin, showed a significant decline in the incidence of recurrent angina, myocardial infarction or death with a 16.2% reduction of the relative risk on day 14, maintained for the whole 30-day period. In addition, a smaller number of patients in the group treated with enoxaparin sodium underwent revascularization with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or with coronary artery bypass graft (CABG) (relative risk reduction on day 30: 15.8%).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic parameters of enoxaparin sodium have been studied mainly in terms of the time course of plasma anti-Xa activity and also anti-IIa activity, at the recommended dosage ranges after single and repeated subcutaneous administration and after single intravenous administration.

The quantitative determination of anti-Xa and anti-IIa pharmacokinetic activities was conducted by validated amidolytic methods with a specific substrate and an enoxaparin standard calibrated against the international standard for low molecular weight heparins (NIBSC).

• Bioavailability and absorption

The absolute bioavailability of enoxaparin sodium after subcutaneous injection, based on anti-Xa activity, is close to 100 %. Injection volume and dose concentration over the range 100-200mg/ml do not affect pharmacokinetic parameters in healthy volunteers.

The mean maximum plasma anti-Xa activity is observed 3 to 5 hours after subcutaneous injection

and achieves approximately 0.2, 0.4, 1.0 and 1.3 anti-Xa IU/ml following a single subcutaneous administration of 20mg, 40mg, 1 mg/kg and 1.5mg/kg doses, respectively.

Enoxaparin pharmacokinetics appear to be linear over the recommended dosage ranges. Inpatient and inter-patient variability is low.

After repeated subcutaneous administration of 40mg/day and 1.5mg/kg/day regimens in healthy volunteers, the steady-state is reached on day 2 with an average exposure ratio about 15% higher than after a single dose administration. Steady-state enoxaparin activity levels are well predicted after a single dose administration. After repeated subcutaneous administration of 1mg/kg twice daily, the steady state is reached after 3 to 4 days with a mean exposure about 65% higher than after a single dose and mean peak and trough levels of about 1.2 and 0.52 IU/ml, respectively. Based on enoxaparin sodium pharmacokinetics, this difference in steady-state is expected and within the therapeutic range.

Plasma anti-IIa activity after subcutaneous administration is approximately 10 fold lower than anti-Xa activity. Following repeated administration of 1mg/kg twice daily and 1.5mg/kg once daily, the maximum anti-IIa activity is observed approximately 3 to 4 hours following subcutaneous injection and reaches 0.13 IU/ml and 0.19 IU/ml, respectively.

- Distribution

The volume of distribution of enoxaparin sodium anti-Xa activity is about 5 litres and is close to the blood volume.

- Elimination and Metabolism

Enoxaparin sodium has a low clearance, the mean anti-Xa plasma clearance is 0.74 L/h after a 1.5mg/kg 6-hour intravenous infusion. Elimination appears monophasic with a half-life of about 4 hours after a single subcutaneous dose and up to about 7 hours after repeated dosing. Enoxaparin sodium is primarily metabolised in the liver by desulfation and/or depolymerisation to lower molecular weight species with much reduced biological potency.

Renal clearance of active fragments represents about 10% of the administered dose while total renal excretion of active and non-active fragments represents 40% of the dose.

CHARACTERISTICS IN SPECIAL POPULATION

- Elderly

Based on the results of an analysis of the pharmacokinetic parameters in this population, the enoxaparin sodium pharmacokinetic profile is not different in elderly subjects compared to younger subjects when the renal function is normal. However, since the renal function is known to decline with age, elderly patients may show a reduced elimination of enoxaparin sodium (see section 4.4).

- Renal failure

A linear relationship between anti-Xa plasma clearance and creatinine clearance at steady state has been observed, which indicates decreased clearance of enoxaparin sodium in patients with reduced renal function.

Anti-Xa exposure at steady state, represented by the AUC, is marginally increased in patients with mild (creatinine clearance 50-80ml/min) or moderate (creatinine clearance 30-50ml/min) renal failure after repeated subcutaneous administration of 40mg/day doses. In patients with severe renal failure (creatinine clearance <30ml/min), the AUC at steady state is significantly increased, on average by 65% after repeated subcutaneous administration of 40mg/day (see section 4.4).

- Weight

In obese healthy volunteers (BMI 30-48kg/m²), after repeated subcutaneous administration of 1.5mg/kg/day, the mean AUC of anti-Xa activity is marginally higher at steady state compared to non-obese control subjects, while the A max is not increased. In obese subjects, with subcutaneous dosing there is a lower clearance related to the body weight.

When non-weight adjusted dosing was administered, it was demonstrated that after a single subcutaneous 40mg dose, anti-Xa exposure is 52% higher in low-weight women (<45kg) and

27% higher in low-weight men (<57 kg) when compared to normal weight control subjects (see section 4.4).

- Haemodialysis

In a study performed on dialysed patients, after a single 0.25 or 0.50mg/kg intravenous dose, the elimination rate was similar but AUC was two fold higher than in the control population.

5.3 Preclinical safety data

No long-term studies have been performed to evaluate the potential carcinogenicity of enoxaparin.

In vitro studies did not show any mutagenic effect of enoxaparin, including Ames test, mutagenic test in mouse lymphoma cells, chromosomal aberration assay in human lymphocytes as well as *in vivo* chromosomal aberration assay in rat bone marrow.

Enoxaparin showed no effects on fertility or on the reproductive ability of male and female rats at doses up to 20mg/kg/die subcutaneously administered. Teratogenic studies have been carried out in pregnant females of rats and rabbits with enoxaparin doses up to 30/mg/kg/die subcutaneously administered. No teratogenic effects as well as no fetotoxicity due to enoxaparin have been reported.

Besides the anticoagulant effect of enoxaparin, no adverse events have been reported in a subcutaneous toxicity study in rats and dogs at 15 mg/kg/die dosage administered for 13 weeks as well as in a subcutaneous and intravenous toxicity study at the dose of 10mg/kg/die for 26 weeks both in rats and monkeys.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of the excipients

Water for injections.

6.2 Incompatibilities

Do not mix with other injectable medications.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Pack of 6 prefilled syringes, 0.2 ml (2.000 I.U. aXa)

Pack of 6 prefilled syringes, 0.4 ml (4.000 I.U. aXa)

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The prefilled syringe is ready-to-use.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis S.p.A., Viale L. Bodio 37/B, Milan

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Clexane 2000 I.U. aXa injectable solution n. 026966034

Clexane 4000 I.U. aXa injectable solution n. 026966046

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

01.02.1993/16.02.2003

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 2008

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CLEXANE T 6.000 I.U. aXa solution for injection
CLEXANE T 8.000 I.U. aXa solution for injection
CLEXANE T 10.000 I.U. aXa solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CLEXANE T 6.000 I.U. aXa solution for injection

One 0.6 ml prefilled syringe contains:
Active principle: enoxaparin sodium 6.000 I.U. aXa.

CLEXANE T 8.000 I.U. aXa solution for injection

One 0.8 ml prefilled syringe contains:
Active principle: enoxaparin sodium 8.000 I.U. aXa.

CLEXANE T 10.000 I.U. aXa solution for injection

One 1.0 ml prefilled syringe contains:
Active principle: enoxaparin sodium 10.000 I.U. aXa.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection by subcutaneous route.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism.
Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, administered concurrently with acetylsalicylic acid.

4.2 Posology and method of administration

Posology should be adjusted for the patient's body weight.

Administration by the subcutaneous route

Treatment of deep vein thrombosis :

Enoxaparin follows the conventional heparin treatment instituted after positive diagnosis.
Enoxaparin sodium should be administered at the rate of one injection every 12 hours for 10 days.
Each injection dose should be 100 I.U. aXa/kg of body weight.
Biological monitoring: see section 4.4.

Treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction :

The recommended dosage of enoxaparin sodium is 100 I.U. anti-Xa (1 mg)/Kg every 12 hours by subcutaneous injection, administered concurrently with oral acetylsalicylic acid (100 to 325 mg daily). Patients should receive enoxaparin sodium for at least 2 days and until normalization. Usually, the treatment duration is 2 to 8 days.

Injection technique

Subcutaneous injection should be made preferably when the patient is lying down, in the subcutaneous cell tissue alternatively between the left and right anterolateral or posterolateral abdominal wall. The injection should be performed by introducing the whole length of the needle perpendicularly and not tangentially into a skin fold held between the thumb and index finger. The skin fold should be maintained for the whole duration of the injection.

4.3 Contraindications

- History of thrombocytopenia with enoxaparin (see section 4.4).
As the risk of thrombocytopenia with other low molecular weight heparins has not been determined yet and since the switch to oral anticoagulants takes a certain lapse in time, the onset of thrombocytopenia with enoxaparin does is not an absolute contraindication to the use of another low molecular weight heparin (monitoring of platelet count is however necessary).
- Haemorrhagic manifestations or tendencies linked to haemostasis impairment, except for consumption coagulation disorders not linked to heparin.
- Organ lesions at risk of bleeding : peptic ulcer, retinopathy, hemorrhoidal syndrome, recent traumas especially at CNS level.
- Acute bacterial endocarditis (except for those related to mechanical prosthetic heart valves).
- Haemorrhagic cerebrovascular accidents.
- Hypersensitivity to enoxaparin, heparin or its derivatives including low molecular weight heparins.
- Locoregional anaesthesia in elective surgical procedures is contraindicated in patients receiving heparin for reasons other than prophylaxis.
- Relative contraindications: association with ticlopidine, salicylates or NSAIDs, inhibitors of platelet aggregation (dipyridamol, sulphinpyrazone etc.).
- It is not recommended to administer CLEXANE T during the first trimester of pregnancy for precaution and for lack of experience. If peridural anesthesia is envisaged, discontinuation of heparin treatment is advisable.
- Although the possible gastrointestinal absorption in neonates is unlikely a priori, the treatment with low molecular weight heparin is inadvisable during lactation, owing to the lack of clinical experience.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Warnings

Low molecular weight heparins differ in the method used for their production, molecular weight and specific anti-Xa activity, units and dosage; therefore switching from an active principle to another should not be done. This results in differences in the pharmacokinetic properties and in the associated biological activities (eg. antithrombin activity and platelet interactions). Particular attention should therefore be paid and the instructions for use of the single medicinal products should be respected.

Spinal/epidural anesthesia

In patients undergoing spinal or epidural anesthesia, epidural analgesia or lumbar puncture, the prophylaxis with low doses of low molecular weight heparins may rarely be associated with spinal or epidural haematomas resulting in long-term or permanent paralysis. The risk is greater with the use of indwelling peridural catheters for continuous infusion or the concomitant use of additional drugs affecting haemostasis such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the inhibitors of platelet aggregation or anticoagulants, traumas or repeated spinal puncture, the presence of impaired haemostasis and advanced age. The presence of one or more of these risk factors should carefully be assessed before initiating this type of anesthesia/analgesia when low molecular weight heparins are given as prophylaxis.

Placement of a spinal catheter should be performed at least 8-12 hours after the last administration of prophylactic doses of low molecular weight heparin. Subsequent doses should not be given sooner than 2-4 hours from the placement or removal of the catheter, that is, further delayed or not administered in case of haemorrhagic aspirate during the initial placement of the spinal or epidural

needle. The removal of an indwelling epidural catheter should be performed at the longest possible delay from the last prophylactic dose of heparin (approx. 8-12 hours) given during anesthesia.

Should it be decided to administer low molecular weight heparin before or after peridural/spinal anesthesia, careful vigilance and frequent monitoring should be exercised to detect any signs and symptoms of neurological impairment such as: back pain, sensory and motory deficits (numbness and weakness in the lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Nurse should be instructed to detect these signs and symptoms. Patients should be instructed to inform immediately their physician or nurse if they experience any of the above symptoms.

If signs or symptoms of spinal or epidural haematoma are suspected, urgent diagnosis and treatment including spinal cord decompression should be initiated.

Heparin induced thrombocytopenia

Thrombocytopenia is a well known complication of heparin treatment and it may appear 4 to 10 days after starting the treatment, but also earlier in case of a history of heparin induced thrombocytopenia. In 10 to 20% of patients a mild thrombocytopenia may appear at an early stage (platelet count higher than $100.000/\text{mm}^3$) and it may remain stable or regress even if the heparin administration is continued.

A more severe immunomediated form (type II heparin induced thrombocytopenia) may occur in some cases, characterized by the formation of antibodies affecting the heparin-platelet factor 4 complex. New thrombus formation associated with thrombocytopenia deriving from the irreversible platelet aggregation induced by heparin, the so-called “white thrombus syndrome” may develop in these patients. This may lead to severe thromboembolic complications such as skin necrosis, lower limb arterial embolism, myocardial infarction, pulmonary embolism, stroke and sometimes death. The administration of low molecular weight heparin should therefore be discontinued not only for the appearance of thrombocytopenia but also if the patient develops a new thrombosis or in case of aggravation of the previous episode of thrombosis. The anticoagulant therapy, for the thrombosis caused by the ongoing treatment, or for the appearance of a new thrombosis or for the aggravation of an existing thrombosis, should be instituted by the administration of an alternative anticoagulant medication after heparin discontinuation. The immediate institution of an oral anticoagulant treatment is risky in this case (episodes of aggravation of thrombosis have been reported).

Therefore, a thrombocytopenia of any kind should carefully be monitored.

Should the platelet count decrease below $100.000/\text{mm}^3$, or in case of recurrent thrombosis, the low molecular weight heparin must be discontinued.

Platelet count should be assessed before starting the treatment, then twice a week during the first month of treatment in case of long-term administrations.

Percutaneous coronary revascularization procedures

To minimize the risk of bleeding following vascular instrumentation to treat unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, the vascular sheath should remain in place for 6 to 8 hours following the administration of a subcutaneous dose of enoxaparin sodium. The next scheduled dose should be given no sooner than 6 to 8 hours after the sheath removal. The access site of the procedure should be examined for signs of bleeding or haemathoma formation.

Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves

The use of Clexane T for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately investigated. In a clinical study of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves given enoxaparin (1mg/kg/bid) to reduce the risk of thromboembolism, only 2 out of 8 women developed clots resulting in blockage of the valve and leading to maternal and foetal death. There have been isolated post-marketing reports of valve thrombosis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves while receiving enoxaparin for thromboprophylaxis. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism (see section 4.4 “*Precautions for use: Mechanical Prosthetic Heart Valves*”).

Laboratory tests

At doses used for prophylaxis of venous thromboembolism, enoxaparin sodium does not influence bleeding time and global coagulation tests significantly, nor does it affect platelet aggregation or binding of fibrinogen to platelets.

At higher doses, increases in aPTT (activated partial thromboplastin time) and ACT (activated clotting time) may occur.

Increases in aPTT and ACT are not linearly correlated with increasing enoxaparin sodium antithrombotic activity and therefore are unsuitable and unreliable for monitoring enoxaparin sodium activity.

Precautions for use

- Do not administer by the intramuscular route
- Haemorrhage
As with other anticoagulants, bleeding may occur at any site (see “*Undesirable effects*”). In case of bleeding, the origin of the bleeding should be investigated and appropriate treatment instituted.
- As with other anticoagulants, enoxaparin sodium should be used with caution under potentially increased bleeding conditions, such as:
 - impaired haemostasis;
 - history of peptic ulcer;
 - recent ischaemic stroke;
 - severe uncontrolled arterial hypertension;
 - diabetic retinopathy;
 - recent neuro-or ophthalmologic surgery;
 - concurrent use of medications influencing haemostasis (see section 4.5)

Mechanical prosthetic heart valves

The use of Clexane T has not been adequately investigated for thromboprophylaxis in patients with mechanical prosthetic heart valves. Isolated cases of prosthetic heart valve thrombosis have been reported in patients with mechanical prosthetic heart valves while on therapy with enoxaparin for thromboprophylaxis. Confounding factors, including underlying disease and insufficient clinical data, limit the evaluation of these cases. Some of these cases were pregnant women in whom thrombosis led to maternal and foetal death. Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves may be at higher risk for thromboembolism (see section 4.4 “*Warnings: Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves*”).

Haemorrhage in the elderly

No increased bleeding tendency was observed in the elderly with dosage ranges used for the prophylaxis of venous thromboembolism. Elderly patients (especially patients 80 years of age and older) may be at an increased risk for bleeding complications with the therapeutic dosage ranges. Careful clinical monitoring is advised (see section 5.2).

Renal impairment

In patients with renal impairment, there is an increase in exposure to enoxaparin sodium which could lead to an increased risk of bleeding. Since levels of enoxaparin sodium are significantly increased in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30ml/min), a dosage adjustment is recommended for the therapy and prophylaxis in venous thromboembolism. Although no dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50ml/min) and mild (creatinine clearance 50-80ml/min) renal impairment, careful monitoring is advised (see section 5.2).

Haemodialysis: dosage should be adjusted if the anti-Xa activity is lower than 0.4 I.U./ml or higher than 1.2 I.U./ml.

Low weight

An increase in exposure of enoxaparin sodium with prophylactic dosages (non-weight adjusted) has been observed in low-weight women (<45kg) and low-weight men (<57kg) with venous thromboembolism; this may lead to a higher risk of bleeding. Therefore, careful clinical monitoring is advised in these patients (see section 5.2).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Inadvisable combinations:

- *Acetylsalicylic acid and other salicylates* (by the general route):

Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function and damage to gastro-duodenal mucosa by salicylates).

Use other substances for the analgesic and antipyretic effect.

- *NSAIDs* (by the general route)
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function and damage to gastro-duodenal mucosa by non-steroidal anti-inflammatory drugs).
If such a combination is unavoidable, close clinical and laboratory monitoring is required.
- *Ticlopidine*
Increased risk of bleeding (ticlopidine-induced inhibition of platelet function).
The combination with high-dose heparin is advised against.
The combination with low-dose heparin (preventive heparin therapy) require close clinical and laboratory monitoring.
- *Other platelet antiaggregants* (*clopidogrel, dipyridamol, sulphinpyrazone etc.*)
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function)

Combinations requiring precautions:

- *Oral anticoagulants*
Potentiation of the anticoagulant effect. Heparin alters the dosage of prothrombin rate.
When replacing heparin with other oral anticoagulants:
 - a. strengthen clinical monitoring
 - b. to monitor the effect of the oral anticoagulants, collect blood sample before the heparin administration, if this latter is discontinuous or, preferably, use a heparin-insensitive reagent.
- *Glucocorticoids* (by general route)
Aggravation of the bleeding risk peculiar to the treatment with glucocorticoids (gastric mucosa, vascular fragility) at high doses or in prolonged treatment for more than 10 days.
Combinations must be justified; strengthen clinical monitoring.
- *Dextran* (parenteral route)
Increased bleeding risk (inhibition of platelet function).
Adjust the heparin posology in order not to exceed a hypocoagulability values not higher than 1.5 times the reference value, during the combination and after dextran discontinuation.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal studies have not shown any evidence of embryotoxicity or teratogenicity.

In the pregnant rat, the transfer of ³⁵S-enoxaparin sodium across the maternal placenta to the foetus is minimal.

In women, there is no evidence that enoxaparin sodium crosses the placental barrier during the second trimester of pregnancy. No information is available concerning the first and the third trimesters. For these reasons and because animal studies are not always predictive of human response, this drug should not be used during pregnancy unless the physician deems it necessary.

(see also section 4.4 "*Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves*" and "*Precautions: Mechanical prosthetic heart valves*").

Lactation

In lactating rats, the concentration of ³⁵S-enoxaparin sodium or its labelled metabolites in milk is very low.

It is unknown whether enoxaparin sodium is excreted in human breast milk.

The oral absorption of enoxaparin sodium is unlikely. However, as a precaution, lactating mothers receiving enoxaparin sodium should be advised to avoid breast-feeding.

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

Enoxaparin sodium has no effect on the ability to drive and operate machines.

4.8 Undesirable effects

- **Haemorrhage**

As with other antocoagulants bleeding may occur during enoxaparin sodium therapy in the presence of associated risk factors such as, organic lesions liable to bleed, invasive procedures or following the use of medications affecting haemostasis (see section 4.4 “Precautions” and section 4.5). Major haemorrhage including retroperitoneal and intracranial bleeding have been reported, some having been fatal.

There have been very rare reports of spinal or epidural haematomas with the concurrent use of prophylactic doses of heparin during spinal/epidural anaesthesia or spinal puncture.

The haematomas have resulted in varying degrees of neurological injuries including long term or permanent paralysis (see section 4.4).

- **Thrombocytopenia**

Mild, transient and asymptomatic thrombocytopenia has been reported during the first days of therapy. Immuno-allergic thrombocytopenia, with thrombosis, has rarely been reported. In some cases, thrombosis was complicated by organ infarction or limb ischemia (see section 4.4).

- **Local reactions**

Pain, haematoma and mild local irritation may be caused by the subcutaneous injection of enoxaparin sodium. Rarely, hard inflammatory nodules which are not cystic enclosures of enoxaparin sodium, have been observed at the injection site. They resolve after a few days and should not cause therapy discontinuation.

Exceptional cases of skin necrosis at the injection site have been reported with heparins and low molecular weight heparins.

These phenomena are usually preceded by purpura or erythematous plaques, infiltrated and painful. In these cases, it is necessary to discontinue the treatment with enoxaparin sodium.

- **Others**

Although rare, cutaneous (bullous eruptions) or systemic allergic reactions, including anaphylactoid-like reactions may occur. In some cases discontinuation of therapy may be necessary.

Very rare episodes of cutaneous vasculitis due to hypersensitivity have been reported.

Asymptomatic and reversible increases in platelet counts and plasma concentrations of liver enzymes have been reported.

Cases of hyperkalaemia have been reported with heparins and low molecular weight heparins.

4.9 Overdose

Massive oral administration of enoxaparin (no case reported) does not lead, in principle, to any serious consequences, owing to its poor gastric and intestinal absorption.

This may be checked by plasma assays of anti-Xa and anti-IIa activities.

Accidental overdose by subcutaneous administration of massive enoxaparin doses may produce haemorrhagic complications for the appearance of the anticoagulant activity, that can be largely neutralised by slow intravenous injection of protamine (sulphate or hydrochloride).

The dose of protamine should be equal to the dose of enoxaparin injected, that is: 1 mg or 100 anti-heparin units of protamine to neutralise the anti-IIa activity generated by 1mg (100 IU aXa) of enoxaparin, if enoxaparin has been given in the previous 8 hours. On the contrary, if enoxaparin has

been administered more than 8 hours before the administration of protamine or if it was deemed necessary to give a second dose of protamine, an infusion of 0.5 mg protamine for 1 mg enoxaparin may be used. 12 hours after enoxaparin administration, protamine may be unnecessary.

However, even with high doses of protamine, the anti-Xa activity of enoxaparin is never completely neutralised (maximum approximately 60%), thus permitting the persistence of an antithrombotic activity.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agent, heparin group; ATC code B01AB05

Enoxaparin sodium is a low molecular weight heparin, with a mean molecular weight of approximately 4,500 daltons.

The distribution of molecular weight is the following:

< 2000 daltons	≤ 20%
2000 to 8000 daltons	≥ 68%
> 8000 daltons	≤ 18%

Sodium enoxaparin is obtained through alkaline depolymerization of heparin benzyl ester derived from pig intestinal mucosa. Its structure is characterized by a group of 2-O-sulpho-4-enepyranosuronic acid at the nonreducing end of the chain, and by a 2-N, 6-O-disulfo-D-glucosamine structure at the reducing end of the chain. Almost 20% of enoxaparin structure (15% to 25%) contains a 1.6 anhydrous derivative at the reducing end of the polysaccharidic chain.

In an in vitro purified system, enoxaparin sodium has a high anti-Xa activity (approximately 100 IU/mg) and low anti-IIa or anti thrombin activity (approximately 28 IU/mg). The pharmacodynamic parameters studied in healthy volunteers at enoxaparin concentrations over 100-200 mg/ml resulted comparable.

Clinical data on the treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction

In an ample multicenter trial, 3171 patients suffering from acute unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction have been enrolled and randomized to receive, concurrently with aspirin (100 to 325 mg once daily), 1 mg/kg subcutaneous enoxaparin sodium every 12 hours or intravenous unfractionated heparin at dosages adjusted according to the activated partial thromboplastin time (aPTT). Patients have been treated in hospital for a min. of 2 days up to a max. of 8 days, until stabilization of clinical conditions, revascularization procedure or hospital dismissal. Patients have been followed for 30 days. Enoxaparin sodium, compared to classical heparin, showed a significant decline in the incidence of recurrent angina, myocardial infarction or death with a 16.2% reduction of the relative risk on day 14, maintained for the whole 30-day period. In addition, a smaller number of patients in the group treated with enoxaparin sodium underwent revascularization with percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or with coronary artery bypass graft (CABG) (reduction of the relative risk on day 30: 15.8%).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic parameters of enoxaparin sodium have been studied mainly in terms of the time course of plasma anti-Xa activity and also anti-IIa activity, at the recommended dosage ranges after single and repeated subcutaneous administration and after single intravenous administration.

The quantitative determination of anti-Xa and anti-IIa pharmacokinetic activities was conducted by validated amidolytic methods with a specific substrate and an enoxaparin standard calibrated against the international standard for low molecular weight heparins (NIBSC).

- **Bioavailability and absorption**

The absolute bioavailability of enoxaparin sodium after subcutaneous injection, based on anti-Xa activity, is close to 100 %. Injection volume and dose concentration over the range 100-200mg/ml do not affect pharmacokinetic parameters in healthy volunteers.

The mean maximum plasma anti-Xa activity is observed 3 to 5 hours after subcutaneous injection and achieves approximately 0.2, 0.4, 1.0 and 1.3 anti-Xa IU/ml following a single subcutaneous administration of 20mg, 40mg, 1 mg/kg and 1.5mg/kg doses, respectively.

Enoxaparin pharmacokinetics appear to be linear over the recommended dosage ranges. Intra-patient and inter-patient variability is low.

After repeated subcutaneous administration of 40mg once daily and 1.5mg/kg regimens in healthy volunteers, the steady-state is reached on day 2 with an average exposure ratio about 15% higher than after a single dose administration. Steady-state enoxaparin activity levels are well predicted after a single dose administration. After repeated subcutaneous administration of 1mg/kg twice daily, the steady state is reached after 3 to 4 days with mean exposure about 65% higher than after a single dose and mean peak and trough levels of about 1.2 and 0.52 IU/ml, respectively. Based on enoxaparin sodium pharmacokinetics, this difference in steady-state is expected and within the therapeutic range.

Plasma anti-IIa activity after subcutaneous administration is approximately 10 fold lower than anti-Xa activity. The maximum anti-IIa activity is observed approximately 3 to 4 hours following subcutaneous injection and reaches 0.13 IU/ml and 0.19 IU/ml following repeated administration of 1mg/kg twice daily and 1.5mg/kg once daily, respectively.

- Distribution

The volume of distribution of enoxaparin sodium anti-Xa activity is about 5 litres and is close to the blood volume.

- Elimination and Metabolism

Enoxaparin sodium has a low clearance, the mean anti-Xa plasma clearance is 0.74 L/h after a 1.5mg/kg 6-hour intravenous infusion. Elimination appears monophasic with a half-life of about 4 hours after a single subcutaneous dose and up to about 7 hours after repeated dosing. Enoxaparin sodium is primarily metabolised in the liver by desulfation and/or depolymerisation to lower molecular weight species with much reduced biological potency.

Renal clearance of active fragments represents about 10% of the administered dose while total renal excretion of active and non-active fragments represents 40% of the dose.

CHARACTERISTICS IN SPECIAL POPULATION

- Elderly

Based on the results of an analysis of the pharmacokinetic parameters in this population, the enoxaparin sodium pharmacokinetic profile is not different in elderly subjects compared to younger subjects when renal function is normal. However, since renal function is known to decline with age, elderly patients may show a reduced elimination of enoxaparin sodium (see section 4.4).

- Renal failure

A linear relationship between anti-Xa plasma clearance and creatinine clearance at steady state has been observed, which indicates decreased clearance of enoxaparin sodium in patients with reduced renal function.

Anti-Xa exposure represented by the AUC, is marginally increased in patients with mild (creatinine clearance 50-80ml/min) or moderate (creatinine clearance 30-50ml/min) renal failure after repeated subcutaneous administration of 40mg doses. In patients with severe renal failure (creatinine clearance <30ml/min), the AUC at steady state is significantly increased, on average by 65% after repeated subcutaneous administration of 40mg doses (see section 4.4).

- Weight

In obese healthy volunteers (BMI 30-48kg/m²), after repeated subcutaneous 1.5mg/kg/day, the mean AUC of anti-Xa activity is marginally higher at steady state compared to non-obese control

subjects, while the A max is not increased. In obese subjects, with subcutaneous dosing there is a lower weight-adjusted clearance .

When non-weight adjusted dosing was administered, it was demonstrated that after a single subcutaneous 40mg dose, anti-Xa exposure is 52% higher in low-weight women (<45kg) and 27% higher in low-weight men (<57 kg) when compared to normal weight control subjects (see section 4.4).

- **Haemodialysis**

In a study performed on dialysed patients, after a single 0.25 or 0.50mg/kg intravenous dose, the elimination rate appeared similar but the AUC was two fold higher than in the control population..

5.3 Preclinical safety data

No long-term studies have been performed to evaluate the potential carcinogenicity of enoxaparin.

In vitro studies did not show any mutagenic effect of enoxaparin, including Ames test, mutagenic test in mouse lymphoma cells, chromosomal aberration assay in human lymphocytes as well as *in vivo* chromosomal aberration assay in rat bone marrow.

Enoxaparin showed no effects on fertility or on the reproductive ability of male and female rats at doses up to 20mg/kg/die subcutaneously administered. Teratogenic studies have been carried out in pregnant females of rats and rabbits with enoxaparin doses up to 30/mg/kg/die subcutaneously administered. No teratogenic effects as well as no fetotoxicity due to enoxaparin have been reported.

Besides the anticoagulant effect of enoxaparin, no adverse events have been reported in a subcutaneous toxicity study in rats and dogs at 15 mg/kg/die dosage administered for 13 weeks as well as in a subcutaneous and intravenous toxicity study at the dose of 10mg/kg/die for 26 weeks both in rats and monkeys.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of the excipients

Water for injections.

6.2 Incompatibilities

Do not mix with other medications.

6.3 Shelflife

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C

6.5 Nature and contents of container

Pack of 2 prefilled syringes, 0,6 ml (6.000 I.U. aXa)

Pack of 2 prefilled syringes, 0,8 ml (8.000 I.U. aXa)

Pack of 2 prefilled syringes, 1,0 ml (10.000 I.U. aXa)

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The prefilled syringe is ready-to-use.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis S.p.A., Viale L. Bodio 37/B, Milan

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Clexane 6000 I.U. aXa injectable solution n. 029111046

Clexane 8000 I.U. aXa injectable solution n. 029111059

Clexane 10000 I.U. aXa injectable solution n. 029111061

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

20.07.1995/ 10.08.2005

10.DATE OF REVISION OF THE TEXT March 2008

Packaging Administration
Aventis Pharma - Le Trait - France


Brand name Clexane	Article Leaflet	Date of creation 13/03/2007	PAD 755 to 760	Pharmacode 699
Dosage 2000/4000 UI	Item code 515548	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 6 SRG	Based on 515133	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	G MID code 272309	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hospital)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1 Pantone Reflex Blue		Plan

Clexane 2000 u.i. aXa soluzione iniettabile

Clexane 4000 u.i. aXa soluzione iniettabile

enoxaparina sodica

COMPOSIZIONE

CLEXANE 2.000 U.I. aXa soluzione iniettabile
Una siringa preimpilata da 0,2 ml contiene:
Principio attivo: enoxaparina sodica 2.000 U.I. aXa
Eccipienti: acqua per preparazioni iniettabili

CLEXANE 4.000 U.I. aXa soluzione iniettabile
Una siringa preimpilata da 0,4 ml contiene:
Principio attivo: enoxaparina sodica 4.000 U.I. aXa
Eccipienti: acqua per preparazioni iniettabili

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo e intravascolare.
2.000 U.I. aXa – 6 siringhe preimpilate da 0,2 ml
4.000 U.I. aXa – 6 siringhe preimpilate da 0,4 ml

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Clexane (enoxaparina) è un'eparina a basso peso molecolare dotata di un'elevata attività antitrombotica.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Prodotto da:

AVENTIS INTERCONTINENTAL

180 rue Jean-Jaurès
94702 Maisons Alfort (Francia)

AVENTIS PHARMA LE TRAIT S.A.

Boulevard Industriel
76580 Le Trait (Francia)

S.C. FEDERA

Rue de Bruel 55
1130 Bruxelles (Belgio)

Laboratorios Farmaceuticos Rovi S.A.

Julián Camarillo 35
28037 Madrid (Spagna)

Controllato da:

AVENTIS INTERCONTINENTAL

180 rue Jean-Jaurès
94702 Maisons Alfort (Francia)

AVENTIS PHARMA LE TRAIT S.A.

Boulevard Industriel
76580 Le Trait (Francia)

AVENTIS PHARMA S.A.

Avenida de Leganés 62
28925 Alcorcón – Madrid (Spagna)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q in associazione con acido acetilsalicilico.
- Profilassi delle trombosi venose profonde.
- Trattamento delle trombosi venose profonde con o senza embolia polmonare.
- Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi.

CONTROINDICAZIONI

- Anamnesi positiva per trombocitopenia con enoxaparina (si veda anche sez. "Avvertenze speciali").
- Manifestazioni o tendenze emorragiche legate a disturbi

dell'emostasi, ad eccezione delle coagulopatie da consumo non legate ad eparina.

- Lesioni organiche a rischio di sanguinamento.
- Endocardite infettiva acuta (ad eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).
- Accidenti cerebrovascolari emorragici.
- Ipsensibilità all' enoxaparina sodica, all'eparina o ai suoi derivati comprese altre eparine a basso peso molecolare.
- L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi.
- Controindicazioni relative: associazione con ticlopidina, con salicilati o FANS, con antiaggreganti piastrinici (dipiridamolo, sulfipirazone ecc.).

PRECAUZIONI PER L'USO

- Non somministrare per via intramuscolare
- Emorragie
Come con altri anticoagulanti si può verificare sanguinamento in qualsiasi sito (vedere sez. "Effetti indesiderati"). In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia ed istituire un trattamento adeguato.
- Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di sanguinamento potenzialmente aumentato, come:
 - disturbi dell'emostasi;
 - storia di ulcera peptica;
 - recente ictus ischemico;
 - ipertensione arteriosa grave non controllata;
 - retinopatia diabetica;
 - recente chirurgia neurologica o oftalmologica;
 - utilizzo concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi (vedere sez. "Interazioni").

Protesi meccaniche valvolari cardiache



L'uso di Clexane per la tromboprofilassi in pazienti portatori di protesi meccaniche valvolari cardiache non è stato adeguatamente indagato. Vi sono state segnalazioni isolate di trombosi valvolare in pazienti portatori di protesi meccaniche valvolari cardiache mentre erano in terapia con enoxaparina per la tromboprofilassi. Fattori confondenti compresa la patologia di base, nonché dati clinici insufficienti limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in gravidanza nelle quali la trombosi ha portato a decesso materno e fetale. Le donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache possono essere ad aumentato rischio di eventi tromboembolici (vedere sez. "Avvertenze: Donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache").

Emorragia nei pazienti anziani

Con le dosi utilizzate nella profilassi delle tromboembolie venose nei pazienti anziani non si è osservato un aumento della tendenza allo sviluppo di emorragia. I pazienti anziani (specialmente di età superiore o uguale a 80 anni) potrebbero presentare un aumento del rischio di complicazioni emorragiche con le dosi terapeutiche. Si raccomanda un attento monitoraggio clinico.

272309

515548

Brand name Clexane	Article Leaflet	Date of creation 13/03/2007	PAD 755 to 760	Pharmacode 699
Dosage 2000/4000 UI	Item code 515548	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 6 SRG	Based on 515133	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	G MID code 272309	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hospital)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1  Pantone Reflex Blue		 Plan

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale vi è il rischio di un aumento dei livelli di enoxaparina sodica che potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Visto che i livelli di enoxaparina sodica sono significativamente aumentati nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) è necessario un adattamento della dose sia nella profilassi che nel trattamento delle tromboembolie venose. Sebbene un aggiustamento della dose non sia raccomandato in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

Emodialisi: le dosi dovranno essere aggiustate nel caso in cui l'attività anti-Xa dovesse risultare inferiore a 0,4 U.I./ml o superiore a 1,2 U.I./ml.

Pazienti a basso peso corporeo

Nelle donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (< 57 kg) si è osservato un incremento dei livelli di enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi delle tromboembolie venose (non adatte al peso corporeo); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Comunque, un monitoraggio clinico attento è consigliabile in questi pazienti.

INTERAZIONI

Associazioni sconsigliate:

- *Acido acetilsalicilico ed altri salicilati* (per via generale)
Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati).

Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico.

- *FANS* (per via generale)

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei).

Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

- *Ticlopidina*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina).

È sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina.

L'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

- *Altri Antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc...)*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:

- *Anticoagulanti orali*

Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina.

Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali:

- rinforzare la sorveglianza clinica
- per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina.

- *Glucocorticoidi* (via generale)

Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni.

L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.

- *Destrano* (via parenterale)

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.

AVVERTENZE SPECIALI

Le eparine a basso peso molecolare differiscono per il metodo impiegato nella produzione, nel peso molecolare e nell'attività anti Xa specifica, unità e dosaggio; pertanto non si deve passare da un principio attivo ad un altro. Questo determina differenze nella farmacocinetica e attività biologiche associate (es: attività antitrombinica e interazioni piastriniche). Si richiede, quindi, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso di ogni singolo prodotto medicinale.

Anestesia spinale/epidurale



Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale, ad analgesia epidurale o a puntura lombare, la profilassi con basse dosi di eparina a basso peso molecolare può essere raramente associata con ematomi spinali o epidurali che possono portare a paralisi di durata prolungata o permanente. Il rischio è aumentato dall'uso di cateteri peridurali a permanenza per infusione continua, dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli anticoagulanti, da traumi o da punture spinali ripetute, dalla presenza di un sottostante disturbo della emostasi e dalla età avanzata. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia/analgesia, in corso di profilassi con eparine a basso peso molecolare.

Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8-12 ore dall'ultima somministrazione di eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale. La rimozione di un catetere epidurale "a permanenza" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile dalla ultima dose eparinica profilattica (8-12 ore circa) eseguita in corso di anestesia. Qualora si decida di somministrare eparina a basso peso molecolare prima o dopo di un'anestesia peridurale o spinale, si deve prestare estrema attenzione e praticare un frequente monitoraggio per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come: dolore lombare, deficit sensoriale e motorio (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), alterazioni della funzione vescicale o intestinale. Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad informare immediatamente il personale medico o infermieristico se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.

Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, deve essere formulata una diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

Trombocitopenia da eparina

La trombocitopenia è una complicazione ben conosciuta della terapia con eparina e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Nel 10 al 20% dei pazienti può comparire precocemente una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di 100.000/mm³), che può restare stabile o regredire, anche se la somministrazione di eparina è continuata.

Brand name Clexane	Article Leaflet	Date of creation 13/03/2007	PAD 755 to 760	Pharmacode 699
Dosage 2000/4000 UI	Item code 515548	By L. Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 6 SRG	Based on 515133	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	GMID code 272309	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hospital)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1  Pantone Reflex Blue		 Plan

In alcuni casi si può invece determinare una forma più grave (trombocitopenia da eparina di II tipo), immunomediata caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombi associati con trombocitopenia, derivanti dall'irreversibile aggregazione di piastrine indotta dall'eparina, la cosiddetta "sindrome del trombo bianco". Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, embolia arteriosa delle estremità, infarto miocardico, embolia polmonare, stroke e a volte morte. Perciò, la somministrazione di eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere interrotta oltre che per comparsa di piastrinopenia, anche se il paziente sviluppa una nuova trombosi o un peggioramento di una trombosi precedente. La prosecuzione della terapia anticoagulante, per la trombosi causa del trattamento in corso o per una nuova comparsa o peggioramento della stessa, andrebbe intrapresa, dopo sospensione dell'eparina, con un anticoagulante alternativo. È rischiosa in questi casi l'immediata introduzione della terapia anticoagulante orale (sono stati descritti casi di peggioramento della trombosi).

Quindi una trombocitopenia di qualunque natura deve essere attentamente monitorata.

Se la conta piastrinica scende al di sotto di 100.000/mm³, o se si verifica trombosi ricorrente, l'eparina a basso peso molecolare deve essere sospesa.

Una conta piastrinica andrebbe valutata prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.

Procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento conseguente all'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, l'introduttore deve rimanere in sede per 6-8 ore dopo la somministrazione sottocutanea della dose di enoxaparina sodica. La successiva dose prevista non deve essere somministrata prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Il sito di accesso deve essere esaminato per verificare l'eventuale comparsa di segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

Donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache

L'uso di Clexane per la tromboprofilassi in donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache non è stato adeguatamente indagato. In uno studio clinico in donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache, trattate con enoxaparina (1 mg/kg/bid) per ridurre il rischio di eventi tromboembolici, solo due di otto pazienti hanno manifestato eventi trombotici che hanno condotto al blocco delle valvole e conseguente decesso materno e fetale. Vi sono state segnalazioni post marketing isolate di trombosi valvolare in donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache mentre erano in terapia con enoxaparina per la tromboprofilassi. Le donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache possono essere ad aumentato rischio di eventi tromboembolici (vedere sez. "Precauzioni per l'uso: Protesi Meccaniche Valvolari Cardiache").

Esami di laboratorio:

Alle dosi utilizzate per la profilassi di tromboembolia venosa, l'enoxaparina sodica non influenza significativamente gli esami del tempo di sanguinamento e del tempo di coagulazione totale del sangue, né interferisce con l'aggregazione piastrinica o con il legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi maggiori, possono verificarsi aumenti dell'aPTT (tempo di tromboplastina parzialmente attivata) e dell'ACT (tempo di coagulo attivato).

Gli aumenti dell'aPTT e dell'ACT non sono linearmente correlati con l'aumentata attività antitrombotica dell'enoxaparina sodica e sono quindi esami inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività dell'enoxaparina sodica.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi condotti nell'animale non hanno dimostrato proprietà embriotossiche o teratogene.

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo e terzo trimestre. Per tali ragioni questo farmaco dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il medico ne ha verificato l'effettiva necessità.

(Vedere anche sez. "Avvertenze: Donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache" e "Precauzioni: Protesi meccaniche valvolari cardiache").

Se si prevede il ricorso ad anestesia peridurale, è consigliabile sospendere il trattamento con eparina.

Allattamento

Non è noto se l'enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno.

L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Tuttavia, come precauzione, alle madri che allattano e ricevono enoxaparina sodica deve essere consigliato di non allattare.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrazione per via sottocutanea

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q

La dose di enoxaparina sodica raccomandata è di 100 U.I. anti-Xa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata contemporaneamente ad acido acetilsalicilico per via orale (da 100 a 325 mg al giorno). Il trattamento di questi pazienti con enoxaparina sodica dovrà essere prescritto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.

Profilassi e trattamento delle trombosi venose profonde (TVP)

Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, una prevenzione efficace della malattia tromboembolica si ottiene mediante iniezione di 2.000 U.I. aXa (0,2 ml)/die.

In *chirurgia generale* la prima iniezione deve essere effettuata circa 2 ore prima dell'intervento.

Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico ed in particolare in preparazione ad interventi di chirurgia ortopedica si consiglia la somministrazione di una dose di enoxaparina pari a 4.000 U.I. aXa (0,4 ml)/die in un'unica somministrazione giornaliera.

In *chirurgia ortopedica* la prima iniezione verrà praticata 12 ore prima dell'intervento.

La durata del trattamento coinciderà con quella della persistenza del rischio tromboembolico, ed in generale fino alla deambulazione del paziente (in media da 7 a 10 giorni dopo l'intervento).



Nelle normali condizioni d'impiego l'enoxaparina non modifica i parametri della coagulazione. La sorveglianza del trattamento basata su tali test è pertanto inutile.

Nel trattamento delle trombosi venose profonde, l'enoxaparina segue la terapia eparinica tradizionale istituita a seguito di diagnosi positiva.

L'enoxaparina sarà somministrata al ritmo di una iniezione ogni 12 ore per 10 giorni.

La dose di ogni iniezione sarà di 100 U.I. aXa/kg di peso corporeo.

In *pazienti non chirurgici costretti a letto ed a rischio di TVP*, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di

Brand name Clexane	Article Leaflet	Date of creation 13/03/2007	PAD 755 to 760	Pharmacode 699
Dosage 2000/4000 UI	Item code 515548	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 6 SRG	Based on 515133	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	GMID code 272309	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hospital)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1  Pantone Reflex Blue		 Plan

40 mg una volta al giorno per iniezione sottocutanea. Il trattamento con enoxaparina sodica è prescritto per un minimo di 6 giorni e continuato fino al ritorno alla completa deambulazione, per un massimo di 14 giorni. Può essere appropriato un trattamento di più lunga durata: la somministrazione di enoxaparina dovrebbe continuare fino a quando esiste un rischio tromboembolico e fino alla deambulazione del paziente.

Sorveglianza biologica: si veda "Avvertenze speciali".

Tecnica dell'iniezione

L'iniezione sottocutanea deve essere condotta, preferibilmente con il paziente in decubito, nel tessuto cellulare sottocutaneo della cintura addominale antero-laterale o postero-laterale, a destra e a sinistra alternativamente.

Le siringhe preriempite sono pronte per l'uso, non si deve quindi espellere l'aria presente nella siringa prima dell'iniezione.

L'iniezione stessa deve essere eseguita introducendo interamente l'ago, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore.

La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Somministrazione per via intravascolare

Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi

Nei pazienti da sottoporre a ripetute sedute di emodialisi, la prevenzione della coagulazione entro il circuito emodialitico può essere ottenuta con la somministrazione di una dose pari a 100 U.I./kg nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta. Questa dose è solitamente sufficiente per la conduzione di una seduta della durata di 4 ore. Qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, si potrà ricorrere alla somministrazione di una ulteriore dose di 50-100 U.I./kg, a seconda del tempo mancante alla fine della seduta. Nei pazienti a rischio emorragico (in particolare nel caso di sedute di emodialisi pre o post operatorie) o che presentino sindromi emorragiche in evoluzione, le sedute di dialisi potranno essere effettuate utilizzando una dose di 50 U.I./kg (accesso vascolare doppio) o di 75 U.I./kg (accesso vascolare semplice).

SOVRADOSAGGIO

Di massima, per una assunzione orale massiva di enoxaparina (nessun caso segnalato) non sono da temere gravi conseguenze, tenuto conto del minimo assorbimento gastrico e intestinale del prodotto.

Per una verifica potrà tuttavia essere effettuato un dosaggio plasmatico delle attività anti-Xa ed anti-IIa.

Un sovradosaggio accidentale per via sottocutanea di dosi massive di enoxaparina potrà determinare complicazioni emorragiche per la comparsa di attività anticoagulante, in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina (solfato o cloridrato).

La dose di protamina deve essere pari a quella di enoxaparina iniettata ossia: 1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina per neutralizzare l'attività anti-IIa, determinata da 1 mg (100 U.I. aXa) di enoxaparina, se l'enoxaparina è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece l'enoxaparina è stata somministrata più di 8 ore prima della somministrazione di protamina o se è stato stabilito che è necessaria una seconda dose di protamina, si può utilizzare un'infusione di 0,5 mg di protamina per 1 mg di enoxaparina. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina può non essere necessaria la somministrazione di protamina.

Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa), e permette così la persistenza di un'attività antitrombotica.

EFFETTI INDESIDERATI

• Emorragie

Come con altri anticoagulanti, durante il trattamento con enoxaparina sodica si possono verificare manifestazioni emorragiche in presenza di fattori di rischio, quali lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso di farmaci che interferiscono con l'emostasi (vedere sez. "Precauzioni per l'uso" e "Interazioni"). Sono stati riportati gravi casi di emorragia inclusi il sanguinamento retroperitoneale ed intracranico, alcuni dei quali fatali.

Molto raramente sono stati riportati casi di ematomi spinali o epidurali in associazione con l'uso profilattico dell'eparina nel corso di anestesia spinale o peridurale o di puntura lombare.

Gli ematomi hanno causato diversi gradi di alterazione neurologica compresa paralisi prolungata o permanente (vedere sez. "Avvertenze speciali").

• Trombocitopenia

Sono stati riportati episodi di trombocitopenia lieve, transitoria e asintomatica, durante i primi giorni di terapia. Sono stati riportati rari casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi. In alcuni casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere sez. "Avvertenze speciali" e sez. "Precauzioni per l'uso").

• Reazioni locali

L'iniezione sottocutanea di enoxaparina sodica può provocare dolore, ematomi e irritazione locale lieve. Raramente sono stati osservati nel sito di iniezione noduli infiammatori duri, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina sodica. Questi sintomi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Casi eccezionali di necrosi cutanea, generalmente localizzati nel punto d'iniezione, sono stati osservati sia con le eparine classiche sia con le eparine a basso peso molecolare.

Questi fenomeni sono generalmente preceduti dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti. In questi casi è necessario sospendere il trattamento con enoxaparina sodica.

• Altri

Si potrebbero verificare, anche se rare, manifestazioni allergiche cutanee (eruzioni bollose) o allergia sistemica incluse reazioni di tipo anafilattoide. In alcuni casi è stato necessario interrompere il trattamento.

Sono stati riportati casi molto rari di vasculite cutanea da ipersensibilità.

Sono stati riportati aumenti asintomatici e reversibili della conta piastrinica e delle concentrazioni plasmatiche degli enzimi epatici.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

È importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Conservare al riparo dal calore.

Scadenza: verificare la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: **Febbraio 2007**



272309

515548

Packaging Administration
Aventis Pharma - Le Trait - France


Brand name Clexane T	Article Leaflet	Date of creation 29/10/2007	PAD 822 to 828	Pharmacode 776
Dosage 60/80/10000 ui	Item code 516026	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 2 SRG	Based on 511219H	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	GMID code 286849	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hosp)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1 Pantone Reflex Blue		Plan

Clexane T 6000 u.i. aXa soluzione iniettabile

Clexane T 8000 u.i. aXa soluzione iniettabile

Clexane T 10000 u.i. aXa soluzione iniettabile

enoxaparina sodica

sanofi aventis
COMPOSIZIONE
CLEXANE T 6.000 U.I. aXa soluzione iniettabile

Una siringa preriempita da 0,6 ml contiene:

Principio attivo: enoxaparina sodica 6.000 U.I. aXa

Eccipienti: acqua per preparazioni iniettabili

CLEXANE T 8.000 U.I. aXa soluzione iniettabile

Una siringa preriempita da 0,8 ml contiene:

Principio attivo: enoxaparina sodica 8.000 U.I. aXa

Eccipienti: acqua per preparazioni iniettabili

CLEXANE T 10.000 U.I. aXa soluzione iniettabile

Una siringa preriempita da 1,0 ml contiene:

Principio attivo: enoxaparina sodica 10.000 U.I. aXa

Eccipienti: acqua per preparazioni iniettabili

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

6.000 U.I. aXa – 2 siringhe preriempite da 0,6 ml

8.000 U.I. aXa – 2 siringhe preriempite da 0,8 ml

10.000 U.I. aXa – 2 siringhe preriempite da 1,0 ml

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Clexane T (enoxaparina) è un'eparina a basso peso molecolare dotata di un'elevata attività antitrombotica.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Prodotto da:

AVENTIS INTERCONTINENTAL

180 rue Jean-Jaurès

94702 Maisons Alfort Cedex (Francia)

AVENTIS PHARMA LE TRAIT S.A.

Boulevard Industriel

76580 Le Trait (Francia)

LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI S.A.

Julian Camarillo, 35

28037 Madrid (Spagna)

CHINOIN PHARMACEUTICAL and CHEMICAL WORKS
Co. Ltd

Csanyikvolgy Site – Miskolc, Csanyikvolgy - Ungheria

Controllato da:

AVENTIS INTERCONTINENTAL

180 rue Jean-Jaurès

94702 Maisons Alfort Cedex (Francia)

AVENTIS PHARMA LE TRAIT S.A.

Boulevard Industriel

76580 Le Trait (Francia)

AVENTIS PHARMA S.A.

Avenida de Leganes, 62

28925 Alcorcon – Madrid (Spagna)

CHINOIN PHARMACEUTICAL and CHEMICAL WORKS
Co. Ltd

Csanyikvolgy Site – Miskolc, Csanyikvolgy - Ungheria

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento delle trombosi venose profonde con o senza embolia polmonare.

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, in associazione con acido acetilsalicilico.

CONTROINDICAZIONI

- Anamnesi positiva per trombocitopenia con enoxaparina (vedere sez. "Avvertenze speciali").

Poiché il rischio di insorgenza di trombocitopenia con altre eparine a basso peso molecolare non è ancora stato determinato e poiché il passaggio agli anticoagulanti orali richiede un certo lasso di tempo, l'insorgenza di trombocitopenia con enoxaparina non è controindicazione assoluta per l'uso di un'altra eparina a basso peso molecolare (resta comunque indispensabile il controllo della conta piastrinica).

- Manifestazioni o tendenze emorragiche legate a disturbi dell'emostasi, ad eccezione delle coagulopatie da consumo non legate ad eparina.

- Lesioni organiche a rischio di sanguinamento: ulcera peptica, retinopatie, sindromi emorroidarie, traumi recenti specialmente a carico del SNC.

- Endocardite infettiva acuta (ad eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).

- Accidenti cerebrovascolari emorragici.

- Ipersensibilità all'enoxaparina sodica, all'eparina o ai suoi derivati comprese altre eparine a basso peso molecolare.

- L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi.

- Controindicazioni relative: associazione con ticlopidina, con salicilati o FANS, con antiaggreganti piastrinici (dipiridamolo, sulfpirazone ecc.).

- Per prudenza e per mancanza di esperienza è sconsigliato somministrare Clexane T nel primo trimestre di gravidanza. Se si prevede il ricorso ad anestesia peridurale, è consigliabile sospendere il trattamento con eparina.

- Anche se a priori è da ritenersi improbabile l'eventuale assorbimento gastrointestinale da parte dei neonati, il trattamento con eparina a basso peso molecolare è sconsigliato durante l'allattamento, data la mancanza di esperienza clinica.

PRECAUZIONI PER L'USO



• Non somministrare per via intramuscolare

• Emorragie

Come con altri anticoagulanti si può verificare sanguinamento in qualsiasi sito (vedere sez. "Effetti indesiderati"). In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia ed istituire un trattamento adeguato.

• Come con altre terapie anticoagulanti enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di

 516026
286849

Brand name Clexane T	Article Leaflet	Date of creation 29/10/2007	PAD 822 to 828	Pharmacode 776
Dosage 60/80/10000 ui	Item code 516026	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 2 SRG	Based on 511219H	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	GMID code 286849	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hosp)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1  Pantone Reflex Blue		 Plan

sanguinamento potenzialmente aumentato, come:

- disturbi dell'emostasi;
- storia di ulcera peptica;
- recente ictus ischemico;
- ipertensione arteriosa grave non controllata;
- retinopatia diabetica;
- recente chirurgia neurologica o oftalmologica;
- utilizzo concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi (vedere sez. "Interazioni").

Protesi meccaniche valvolari cardiache

L'uso di Clexane T per la tromboprofilassi in pazienti portatori di protesi meccaniche valvolari cardiache non è stato adeguatamente indagato. Vi sono state segnalazioni isolate di trombosi valvolare in pazienti portatori di protesi meccaniche valvolari cardiache mentre erano in terapia con enoxaparina per la tromboprofilassi. Fattori confondenti compresa la patologia di base, nonché dati clinici insufficienti limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in gravidanza nelle quali la trombosi ha portato a decesso materno e fetale. Le donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache possono essere ad aumentato rischio di eventi tromboembolici (vedere sez. "Avvertenze: Donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache").

Emorragia nei pazienti anziani

Con le dosi utilizzate nella profilassi delle tromboembolie venose nei pazienti anziani non si è osservato un aumento della tendenza allo sviluppo di emorragia. I pazienti anziani (specialmente di età superiore o uguale a 80 anni) potrebbero presentare un aumento del rischio di complicazioni emorragiche con le dosi terapeutiche. Si raccomanda un attento monitoraggio clinico.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale vi è il rischio di un aumento dei livelli di enoxaparina sodica che potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Visto che i livelli di enoxaparina sodica sono significativamente aumentati nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) è necessario un adattamento della dose sia nella profilassi che nel trattamento delle tromboembolie venose. Sebbene un aggiustamento della dose non sia raccomandato in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

Emodialisi: le dosi dovranno essere aggiustate nel caso in cui l'attività anti-Xa dovesse risultare inferiore a 0,4 U.I./ml o superiore a 1,2 U.I./ml.

Pazienti a basso peso corporeo

Nelle donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dei livelli di enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi delle tromboembolie venose (non adattate al peso corporeo); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Comunque, un monitoraggio clinico attento è consigliabile in questi pazienti.

INTERAZIONI

Associazioni sconsigliate:

- *Acido acetilsalicilico ed altri salicilati* (per via generale): Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati). Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico.
- *FANS* (per via generale) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale

da farmaci antinfiammatori non steroidei). Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

- *Ticlopidina*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina).

È sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina.

L'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

- *Altri Antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc....)*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:

- *Anticoagulanti orali*

Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina.

Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali:

- rinforzare la sorveglianza clinica
- per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina.

- *Glucocorticoidi* (via generale)

Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni.

L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.

- *Destrano* (via parenterale)

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.



AVVERTENZE SPECIALI

Le eparine a basso peso molecolare differiscono per il metodo impiegato nella produzione, nel peso molecolare e nell'attività anti Xa specifica, unità e dosaggio; pertanto non si deve passare da un principio attivo ad un altro. Questo determina differenze nella farmacocinetica e attività biologiche associate (es: attività antitrombinica e interazioni piastriniche). Si richiede, quindi, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso di ogni singolo prodotto medicinale.

Anestesia spinale/epidurale

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale, ad analgesia epidurale o a puntura lombare, la profilassi con basse dosi di eparina a basso peso molecolare può essere raramente associata con ematomi spinali o epidurali che possono portare a paralisi di durata prolungata o permanente. Il rischio è aumentato dall'uso di cateteri peridurali a permanenza per infusione continua, dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli anticoagulanti, da traumi o da punture spinali ripetute, dalla presenza di un sottostante disturbo della emostasi e dalla età avanzata. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia/analgesia, in corso di profilassi con eparine a basso peso molecolare.

Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8-12 ore dall'ultima somministrazione di eparina a basso peso molecolare a

Brand name Clexane T	Article Leaflet	Date of creation 29/10/2007	PAD 822 to 828	Pharmacode 776
Dosage 60/80/10000 ui	Item code 516026	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 2 SRG	Based on 511219H	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	GMID code 286849	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hosp)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1  Pantone Reflex Blue		 Plan

dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale. La rimozione di un catetere epidurale "a permanenza" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile dalla ultima dose eparinica profilattica (8-12 ore circa) eseguita in corso di anestesia.

Qualora si decida di somministrare eparina a basso peso molecolare prima o dopo di un'anestesia peridurale o spinale, si deve prestare estrema attenzione e praticare un frequente monitoraggio per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come: dolore lombare, deficit sensoriale e motorio (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori), alterazioni della funzione vescicale o intestinale. Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pazienti dovrebbero essere istruiti ad informare immediatamente il personale medico o infermieristico se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.

Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, deve essere formulata una diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

Trombocitopenia da eparina

La trombocitopenia è una complicazione ben conosciuta della terapia con eparina e può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Nel 10 al 20% dei pazienti può comparire precocemente una lieve trombocitopenia (conta piastrinica maggiore di 100.000/mm³), che può restare stabile o regredire, anche se la somministrazione di eparina è continuata.

In alcuni casi si può invece determinare una forma più grave (trombocitopenia da eparina di II tipo), immunomediata caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombi associati con trombocitopenia, derivanti dall'irreversibile aggregazione di piastrine indotta dall'eparina, la cosiddetta "sindrome del trombo bianco". Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, embolia arteriosa delle estremità, infarto miocardico, embolia polmonare, stroke e a volte morte. Perciò, la somministrazione di eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere interrotta oltre che per comparsa di piastrinopenia, anche se il paziente sviluppa una nuova trombosi o un peggioramento di una trombosi precedente. La prosecuzione della terapia anticoagulante, per la trombosi causa del trattamento in corso o per una nuova comparsa o peggioramento della stessa, andrebbe intrapresa, dopo sospensione dell'eparina, con un anticoagulante alternativo. È rischiosa in questi casi l'immediata introduzione della terapia anticoagulante orale (sono stati descritti casi di peggioramento della trombosi).

Quindi una trombocitopenia di qualunque natura deve essere attentamente monitorata.

Se la conta piastrinica scende al di sotto di 100.000/mm³, o se si verifica trombosi ricorrente, l'eparina a basso peso molecolare deve essere sospesa.

Una conta piastrinica andrebbe valutata prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.

Procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento conseguente all'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, l'introduttore deve rimanere in sede per 6-8 ore

dopo la somministrazione sottocutanea della dose di enoxaparina sodica. La successiva dose prevista non deve essere somministrata prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Il sito di accesso deve essere esaminato per verificare l'eventuale comparsa di segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

Donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache

L'uso di Clexane T per la tromboprofilassi in donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache non è stato adeguatamente indagato. In uno studio clinico in donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache, trattate con enoxaparina (1 mg/kg/bid) per ridurre il rischio di eventi tromboembolici, solo due di otto pazienti hanno manifestato eventi trombotici che hanno condotto al blocco delle valvole e conseguente decesso materno e fetale. Vi sono state segnalazioni post marketing isolate di trombosi valvolare in donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache mentre erano in terapia con enoxaparina per la tromboprofilassi. Le donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache possono essere ad aumentato rischio di eventi tromboembolici (vedere sez. "Precauzioni per l'uso: Protesi Meccaniche Valvolari Cardiache").

Esami di laboratorio:

Alle dosi utilizzate per la profilassi di tromboembolia venosa, l'enoxaparina sodica non influenza significativamente gli esami del tempo di sanguinamento e del tempo di coagulazione totale del sangue, né interferisce con l'aggregazione piastrinica o con il legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi maggiori, possono verificarsi aumenti dell'aPTT (tempo di tromboplastina parzialmente attivata) e dell'ACT (tempo di coagulo attivato).

Gli aumenti dell'aPTT e dell'ACT non sono linearmente correlati con l'aumentata attività antitrombotica dell'enoxaparina sodica e sono quindi esami inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività dell'enoxaparina sodica.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi condotti nell'animale non hanno dimostrato proprietà embriotossiche o teratogene.

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo e terzo trimestre. Per tali ragioni questo farmaco dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il medico ne ha verificato l'effettiva necessità.

(Vedere anche sez. "Avvertenze: Donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache" e "Precauzioni: Protesi meccaniche valvolari cardiache").

Se si prevede il ricorso ad anestesia peridurale, è consigliabile sospendere il trattamento con eparina.

Allattamento

Non è noto se l'enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno.

L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Tuttavia, come precauzione, alle madri che allattano e ricevono enoxaparina sodica deve essere consigliato di non allattare.



DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

La posologia deve essere adattata al peso del paziente.

Somministrazione per via sottocutanea

Trattamento della trombosi venosa profonda:

L'enoxaparina segue la terapia eparinica tradizionale istituita a seguito di diagnosi positiva.

Brand name Clexane T	Article Leaflet	Date of creation 29/10/2007	PAD 822 to 828	Pharmacode 776
Dosage 60/80/10000 ui	Item code 516026	By L Cacquevel	Tech. specif. 1-104443i	Brandmark/name A1 - 13.03.2006
Quantity 2 SRG	Based on 511219H	Date of modification -	Tech. area 104443-1h	Country example A1 - 14.06.2006
Manuf. site Le Trait	GMID code 286849	By -	Size (mm) 157x210 DC	Font size 8 pt
Country Italy (Sale/Sample/Hosp)		Proof n° 1		
This artwork proof indicates colour position only. Please refer to Pantone Colour Formula Guide 1000 for exact references		Colours used: 1  Pantone Reflex Blue		 Plan

L'enoxaparina sarà somministrata al ritmo di una iniezione ogni 12 ore per 10 giorni. La dose di ogni iniezione sarà di 100 U.I. aXa/kg di peso corporeo.

Sorveglianza biologica: vedere sez. "Avvertenze speciali".

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q:

La dose di enoxaparina sodica raccomandata è di 100 U.I. anti-Xa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata contemporaneamente ad acido acetilsalicilico per via orale (da 100 a 325 mg al giorno). Il trattamento di questi pazienti con enoxaparina sodica dovrà essere prescritto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.

Tecnica dell'iniezione

L'iniezione sottocutanea deve essere condotta, preferibilmente con il paziente in decubito, nel tessuto sottocutaneo della cintura addominale antero-laterale o postero-laterale, a destra e a sinistra alternativamente.

L'iniezione stessa deve essere eseguita introducendo interamente l'ago, perpendicolarmente e non tangenzialmente, nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore.

La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

SOVRADOSAGGIO

Di massima, per una assunzione orale massiva di enoxaparina (nessun caso segnalato) non sono da temere gravi conseguenze, tenuto conto del minimo assorbimento gastrico e intestinale del prodotto.

Per una verifica potrà tuttavia essere effettuato un dosaggio plasmatico delle attività anti-Xa ed anti-IIa.

Un sovradosaggio accidentale per via sottocutanea di dosi massivi di enoxaparina potrà determinare complicazioni emorragiche per la comparsa di attività anticoagulante, in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina (solfato o cloridrato).

La dose di protamina deve essere pari a quella di enoxaparina iniettata ossia: 1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina per neutralizzare l'attività anti-IIa, determinata da 1 mg (100 U.I. aXa) di enoxaparina, se l'enoxaparina è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece l'enoxaparina è stata somministrata più di 8 ore prima della somministrazione di protamina o se è stato stabilito che è necessaria una seconda dose di protamina, si può utilizzare un'infusione di 0,5 mg di protamina per 1 mg di enoxaparina. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina può non essere necessaria la somministrazione di protamina.

Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa), e permette così la persistenza di un'attività antitrombotica.

EFFETTI INDESIDERATI

• Emorragie

Come con altri anticoagulanti, durante il trattamento con enoxaparina sodica si possono verificare manifestazioni emorragiche in presenza di fattori di rischio, quali lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso di farmaci che interferiscono con l'emostasi (vedere sez. "Precauzioni per l'uso" e "Interazioni"). Sono stati riportati gravi casi di emorragia inclusi il sanguinamento retroperitoneale ed intracranico, alcuni dei quali fatali.

Molto raramente sono stati riportati casi di ematomi spinali o epidurali in associazione con l'uso profilattico dell'eparina nel corso di anestesia spinale o peridurale o di puntura lombare.

Gli ematomi hanno causato diversi gradi di alterazione neurologica compresa paralisi prolungata o permanente (vedere sez. "Avvertenze speciali").

• Trombocitopenia

Sono stati riportati episodi di trombocitopenia lieve, transitoria e asintomatica, durante i primi giorni di terapia. Sono stati riportati rari casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi. In alcuni casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere sez. "Avvertenze speciali" e sez. "Precauzioni per l'uso").

• Reazioni locali

L'iniezione sottocutanea di enoxaparina sodica può provocare dolore, ematomi e irritazione locale lieve. Raramente sono stati osservati nel sito di iniezione noduli infiammatori duri, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina sodica. Questi sintomi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Casi eccezionali di necrosi cutanea, generalmente localizzati nel punto d'iniezione, sono stati osservati sia con le eparine classiche sia con le eparine a basso peso molecolare.

Questi fenomeni sono generalmente preceduti dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti. In questi casi è necessario sospendere il trattamento con enoxaparina sodica.

• Altri

Si potrebbero verificare, anche se rare, manifestazioni allergiche cutanee (eruzioni bollose) o allergia sistemica incluse reazioni di tipo anafilattoide. In alcuni casi è stato necessario interrompere il trattamento.

Sono stati riportati casi molto rari di vasculite cutanea da ipersensibilità.

Sono stati riportati aumenti asintomatici e reversibili della conta piastrinica e delle concentrazioni plasmatiche degli enzimi epatici.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

È importante comunicare, al medico o al farmacista, la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Conservare al riparo dal calore.

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

ATTENZIONE: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: **Febbraio 2007**



286849

516026