

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CLEXANE 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
CLEXANE 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
CLEXANE 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
CLEXANE 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
CLEXANE 10.000 i.e. (100 mg)/1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.000 i.e. (20 mg) /0,2 ml

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 20 mg) v 0,2 ml vode za injekcije.

4.000 i.e. (40 mg) /0,4 ml

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 4.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 40 mg) v 0,4 ml vode za injekcije.

6.000 i.e. (60 mg) /0,6 ml

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 60 mg) v 0,6 ml vode za injekcije.

8.000 i.e. (80 mg) /0,8 ml

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 80 mg) v 0,8 ml vode za injekcije.

10.000 i.e. (100 mg) /1,0 ml

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10.000 i.e. aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata (to ustreza 100 mg) v 1,0 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Natrijev enoksaparinat je biološka snov, dobljena z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra, pridobljenega iz črevesne sluznice svinj.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
prozorna, brezbarvna do blede rumena raztopina, pH vrednost 5,5-7,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CLEXANE je indicirano pri odraslih za:

- Profilakso venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem, zlasti po ortopedskih ali splošnih operacijah, vključno z operacijami zaradi raka.
- Profilakso venske trombembolične bolezni pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo (npr. z akutnim srčnim popuščanjem, respiratorno insuficienco, hudimi okužbami ali revmatskimi boleznimi) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko tromboembolijo.
- Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE), razen PE, ki bo verjetno zahtevala trombolitično zdravljenje ali operacijo.
- Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njune ponovitve pri bolnikih z aktivnim rakom.

- Preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.
- Akutni koronarni sindrom:
 - Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI) v kombinaciji s peroralno acetilsalicilno kislino.
 - Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI), vključno z bolniki, ki bodo zdravljeni konzervativno ali s poznejšo perkutano koronarno intervencijo (PKI).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Profilaksa venske trombembolične bolezni pri kirurških bolnikih z zmernim ali velikim tveganjem

Tveganje za trombembolijo je mogoče pri posameznem bolniku oceniti z validiranim modelom stratifikacije tveganja.

- Za bolnike z zmernim tveganjem za trombembolijo je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji. Dokazano je, da je predoperacijska uvedba (2 uri pred operacijo) 2.000 i.e. natrijevega enoksaparinata (20 mg) pri operacijah z zmernim tveganjem učinkovita in varna. Pri bolnikih z zmernim tveganjem je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinskom nadaljevati vsaj še 7 do 10 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). S profilakso je treba nadaljevati, dokler bolnikova mobilnost ni več bistveno zmanjšana.
- Če ima bolnik veliko tveganje za trombembolijo, je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji; uporaba naj se po možnosti začne 12 ur pred operacijo. Če obstaja potreba po uvedbi profilakse z natrijevim enoksaparinskom več kot 12 ur pred operacijo (npr. bolniki z velikim tveganjem, ki čakajo na odloženo ortopedsko operacijo), je treba zadnjo injekcijo dati najpozneje 12 ur pred operacijo in uporabo znova začeti 12 ur po operaciji.
 - Pri bolnikih z večjo ortopedsko operacijo je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 5 tednov.
 - Pri bolnikih z velikim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE) s trebušno ali medenično operacijo zaradi raka je priporočljiva podaljšana tromboprofilaksa do 4 tedne.

Profilaksa venske trombembolije pri nekirurških bolnikih

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan v subkutani injekciji.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinskom se predpiše za vsaj 6 do 14 dni, ne glede na stanje okrevanja (npr. mobilnost). Korist zdravljenja, daljšega od 14 dni, ni ugotovljena.

Zdravljenje GVT in PE

Natrijev enoksaparinat je mogoče uporabiti v subkutani injekciji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan ali v dveh injekcijah po 100 i.e./kg (1 mg/kg) na dan.

Shemo mora zdravnik izbrati na podlagi ocene posameznega bolnika, vključno z ovrednotenjem tveganja za trombembolijo in tveganja za krvavitev. Pri nezapletenih bolnikih z majhnim tveganjem za ponovitev VTE je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan. Pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko PE, rakom, ponovno VTE ali proksimalno trombozo (vena iliaca), je priporočljivo uporabiti odmerno shemo 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan.

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinskom se predpiše za povprečno 10 dni. Ko je ustrezno, je treba uvesti peroralne antikoagulanse (glejte "Prehod med natrijevim enoksaparinskom in peroralnimi antikoagulansi" na koncu poglavja 4.2).

Pri podaljšanem zdravljenju globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanju njune ponovitve pri bolnikih z aktivnim rakom morajo zdravniki pri vsakem bolniku posamezno skrbno oceniti tveganje za tromboembolijo in krvavitev.

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano od 5 do 10 dni, nato pa 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano do 6 mesecev. Koristnost stalnega antikoagulantnega zdravljenja je treba ponovno oceniti po 6 mesecih zdravljenja.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov med hemodializo

Priporočeni odmerek je 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Bolnikom, ki imajo veliko tveganje za krvavitev, je treba odmerek zmanjšati na 50 i.e./kg (0,5 mg/kg) v primeru dvojnega žilnega dostopa ali na 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) v primeru enojnega žilnega dostopa.

Med hemodializo je treba natrijev enoksaparinat vbrizgati v arterijsko linijo sistema, in sicer na začetku dializiranja. Učinek tega odmerka po navadi zadošča za 4-urno dializo, a če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki je daljša kot po navadi, je mogoče dati dodaten odmerek od 50 do 100 i.e./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Podatkov o bolnikih, ki bi uporabljali natrijev enoksaparinat za profilakso ali zdravljenje in med hemodializami, ni.

Akutni koronarni sindrom: Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI ter zdravljenje akutnega STEMI

- Za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur v subkutani injekciji, dani v kombinaciji z antiagregacijskim zdravljenjem. Zdravljenje mora trajati vsaj 2 dni, nadaljevati ga je treba do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Acetilsalicilna kislina je priporočljiva za vse bolnike brez kontraindikacij, in sicer v začetnem peroralnem polnilnem odmerku od 150 do 300 mg (pri bolnikih, ki še niso prejeli acetilsalicilne kisline) in v vzdrževalnem odmerku od 75 do 325 mg/dan dolgoročno, ne glede na strategijo zdravljenja.

- Za zdravljenje akutnega STEMI je priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata enkrat intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, nato pa 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 10.000 i.e. (100 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov). Sočasno je treba uporabiti ustrezno antiagregacijsko zdravljenje, na primer peroralno acetilsalicilno kislino (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirano. Priporočeno trajanje zdravljenja je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar od tega je prej. Kadar je natrijev enoksaparinat uporabljen s trombolitikom (specifičnim ali nespecifičnim za fibrin), ga je treba dati v obdobju od 15 minut pred do 30 minut po začetku fibrinolitičnega zdravljenja.
 - Za odmerjanje pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte odstavek "Starejše osebe".
 - Če je bil pri bolnikih, zdravljenih s PKI, zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno dajanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba dati intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri pediatrični populaciji nista ugotovljeni.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba zmanjšati za nobeno indikacijo razen za STEMI; izjema so bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic (glejte spodaj "Okvara ledvic" in poglavje 4.4).

Za zdravljenje akutnega STEMI pri starejših bolnikih, starih ≥ 75 let, se ne sme uporabiti začetnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite s 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano na 12 ur (največ 7.500 i.e. (75 mg) za vsakega od prvih dveh subkutanih odmerkov, nato pa 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) subkutano za

preostale odmerke). Za odmerjanje pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic glejte "Okvara ledvic", spodaj, in poglavje 4.4.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter je malo (glejte poglavji 5.1 in 5.2), zato je pri takšnih bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

- Huda okvara ledvic

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Preglednica za odmerjanje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15-30 ml/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Odmerna shema</u>
Profilaksa venske trombembolične bolezni	2.000 i.e. (20 mg) subkutano enkrat na dan
Zdravljenje GVT in PE	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom.	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI	100 i.e. (1 mg/kg) telesne mase subkutano enkrat na dan
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, mlajši od 75 let)	1 x intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg) in obenem 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur
Zdravljenje akutnega STEMI (bolniki, starejši od 75 let)	Brez začetnega intravenskega bolusa 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano, nato 100 i.e./kg (1 mg/kg) telesne mase subkutano na 24 ur

Priporočene prilagoditve odmerjanja ne veljajo, če je indikacija hemodializa.

- Zmerna in blaga okvara ledvic

Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) ali blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

Način uporabe

Zdravila CLEXANE se ne sme injicirati intramuskularno.

Za profilakso venske trombembolične bolezni po operaciji, za zdravljenje GVT in PE, za podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom ter za zdravljenje nestabilne angine pectoris in NSTEMI je treba natrijev enoksaparinat injicirati subkutano.

- Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.
- Za preprečevanje nastanka strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo se daje skozi arterijsko linijo v dializni obtok.

Napolnjena injekcijska brizga je pripravljena za takojšnjo uporabo.

- Postopek subkutanega injiciranja:

Zaželeno je, da bolnik med injiciranjem leži. Natrijev enoksaparinat se daje z globoko subkutano injekcijo.

V primeru uporabe napolnjene injekcijske brizge iz nje pred injiciranjem ne poskušajte odstraniti zračnega mehurčka, da ne pride do izgube zdravila. Če potrebna količina zdravila za injiciranje zahteva prilagoditev glede na bolnikovo telesno maso, uporabite graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste potrebno količino dosegli tako, da boste pred injiciranjem zavrgli odvečno količino. Ne pozabite, da v nekaterih primerih zaradi graduacije na brizgi ni mogoče nastaviti točnega odmerka; v takšnem primeru je treba količino zaokrožiti na najbližjo graduacijo.

Injicirati je treba izmenjaje v levi in desni anterolateralni ali posterolateralni del trebušne stene.

Celotno dolžino igle navpično zabodite v kožno gubo, ki jo nežno držite med palcem in kazalcem. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po injiciranju ne drgnite.

Opomba za napolnjene injekcijske brizge, opremljene z avtomatskim varnostnim sistemom: Varnostni sistem se sproži na koncu injiciranja.

V primeru samoinjiciranja je treba bolniku naročiti, naj upošteva navodila v navodilu za uporabo, priloženem v pakiranju zdravila.

- Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI):

Zdravljenje akutnega STEMI je treba začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Za intravensko injiciranje je mogoče uporabiti ali večodmerno vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo. Natrijev enoksaparinat je treba dati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da boste preprečili možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino fiziološke raztopine ali raztopine glukoze, in sicer pred dajanjem intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njem, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno daste s fiziološko raztopino (0,9 % raztopino natrijevega klorida) ali 5 % glukozo v vodi.

- Začetni bolus 3.000 i.e. (30 mg)

Za injiciranje začetnega bolusa 3.000 i.e. (30 mg) natrijevega enoksaparinata z graduirano napolnjeno injekcijsko brizgo iztisnite odvečno količino, tako da bo v brizgi ostalo le 3.000 i.e. (30 mg). Odmerek 3.000 i.e. (30 mg) lahko potem neposredno injicirate v intravensko linijo.

- Dodaten bolus za PKI, če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem

Bolniki, zdravljeni s PKI, morajo dobiti dodaten intravenski odmerek 30 i.e./kg (0,3 mg/kg), če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Da bi zagotovili točnost majhnih injiciranih količin, je zdravilo priporočljivo razredčiti na 300 i.e./ml (3 mg/ml).

Za pripravo raztopine 300 i.e./ml (3 mg/ml) je priporočljivo uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata in 50-ml infuzijsko vrečko (tj. z uporabo fiziološke raztopine (0,9 % raztopine natrijevega klorida) ali 5 % raztopine glukoze v vodi) takole:

Iz infuzijske vrečke z brizgo odvezemite 30 ml in to tekočino zavržite. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge s 6.000 i.e. (60 mg) natrijevega enoksaparinata v 20 ml, ki so preostali v vrečki. Vsebino vrečke obzirno premešajte. Z brizgo, s katero boste zdravilo injicirali v intravensko linijo, vzemite iz vrečke potrebno količino razredčene raztopine.

Ko je razredčenje končano, lahko količino, ki jo je treba injicirati, izračunate po formuli [količina razredčene raztopine (ml) = bolnikova telesna masa (kg) x 0,1], ali uporabite spodnjo preglednico. Raztopino je priporočljivo pripraviti tik pred uporabo.

Količina, ki jo je treba injicirati v intravensko linijo po dokončanem razredčenju na koncentracijo 300 i.e. (3 mg)/ml.

Telesna masa	Potrebni odmerek: 30 i.e./kg (0,3 mg/kg)		Količina, ki jo je treba injicirati, če je razredčenje opravljeno na končno koncentracijo 300 i.e. (3 mg) / ml
	[kg]	i.e.	
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

- Injiciranje v arterijsko linijo:

Skozi arterijsko linijo se zdravilo v dializni obtok aplicira za preprečevanje nastanka krvnih strdkov v zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Prehod med natrijevim enoksaparinatom in peroralnimi antikoagulansi

- *Prehod med natrijevim enoksaparinatom in antagonisti vitamina K (VKA – Vitamin K Antagonists)*

Za nadzor nad učinkom VKA je treba poostri klinični nadzor in laboratorijske preiskave (protrombinski čas, izražen kot internacionalno normalizirano razmerje [INR]).

Ker je potreben določen čas, preden VKA doseže svoj največji učinek, je treba uporabo natrijevega enoksaparinata nadaljevati v stalnem odmerku, dokler je potrebno, da bi vrednost INR v dveh zaporednih testiranjih ohranili znotraj želenega terapevtskega območja za konkretno indikacijo.

Bolnikom, ki trenutno prejemajo VKA, je treba VKA ukiniti in jim prvi odmerek natrijevega enoksaparinata dati, ko se vrednost INR zniža pod terapevtsko območje.

- *Prehod med natrijevim enoksaparinatom in neposrednimi peroralnimi antikoagulansi (DOAC – Direct Oral Anticoagulants)*

Bolnikom, ki trenutno prejemajo natrijev enoksaparinat, slednjega ukinite in uvedite DOAC od 0 do 2 uri pred časom, ko bi bil na vrsti naslednji redni odmerek natrijevega enoksaparinata (v skladu z navodili za uporabo DOAC).

Bolnikom, ki trenutno prejemajo DOAC, je treba dati prvi odmerek natrijevega enoksaparinata ob času, ko bi bil na vrsti naslednji odmerek DOAC.

Uporaba v primeru spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v okviru epiduralne ali spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, je zaradi tveganja za nevraksialne hematome priporočljiv skrben nevrološki nadzor (glejte poglavje 4.4).

- V odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v profilaktičnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 12 ur brez punkcij.

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog vsaj 12 ur pred odstranitvijo katetra. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 24 ur.

Dvourni predoperacijska uvedba 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata ni združljiva z nevraksialno anestezijo.

- V odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje

Med zadnjo injekcijo natrijevega enoksaparinata v kurativnih odmerkih in vstavitvijo igle ali katetra mora miniti vsaj 24 ur brez punkcij (glejte tudi poglavje 4.3).

V primeru kontinuiranih tehnik je potreben podoben odlog 24 ur pred odstranitvijo katetra.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min pride v poštev podvojitev časa do punkcije/namestitve ali odstranitve katetra na vsaj 48 ur.

Bolniki, ki prejemajo odmerke dvakrat na dan (tj. 75 i.e./kg (0,75 mg/kg) dvakrat na dan ali 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan), morajo izpustiti drugi odmerek natrijevega enoksaparinata, da se zagotovi zadosten presledek med namestitvijo ali odstranitvijo katetra.

Ob teh časih so koncentracije anti-Xa še zaznavne in takšni odlogi niso zagotovilo, da se ne bo pojavil nevraksialni hematoma.

Prav tako ne uporabljajte natrijevega enoksaparinata, dokler ne minejo vsaj 4 ure po spinalni/epiduralni punkciji ali odstranitvi katetra. Odlog mora temeljiti na oceni koristi in tveganja, ki vključuje tako tveganje za trombozo kot tveganje za krvavitev, upošteva poseg in bolnikove dejavnike tveganja.

4.3 Kontraindikacije

Natrijev enoksaparinat je kontraindiciran pri bolnikih s:

- Preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini (NMH), ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamnezo imunske, s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT) v zadnjih 100 dneh ali prisotnost protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4).
- Aktivno, klinično pomembno krvavitvijo in stanji, povezani z velikim tveganjem za krvavitev, vključno z nedavno hemoragično možgansko kapjo, gastrointestinalno razjedo, prisotnostjo maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitev, nedavno operacijo na možganih, hrbtnem mozgu ali očeh, znanimi varicami požiralnika ali sumom nanje, arteriovenskimi malformacijami, žilnimi anevrizmami ali pomembnimi intraspinalnimi ali intracerebralnimi žilnimi nepravilnostmi.
- Spinalno ali epiduralno anestezijo ali lokoregionalno anestezijo v primeru uporabe natrijevega enoksaparinata v predhodnih 24 urah (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

• *Splošno*

Natrijevega enoksaparinata ni mogoče uporabljati medsebojno zamenljivo (enota za enoto) z drugimi NMH. Ta zdravila se med seboj razlikujejo po postopku izdelave, molekularski masi, specifični aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah, odmerjanju ter klinični učinkovitosti in varnosti. Posledica tega so razlike v farmakokinetiki in spremljajočih bioloških učinkih (npr. antitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za uporabo, specifičnih za vsako lastniško zdravilo.

- *Anamneza HIT (> 100 dni)*

Uporaba natrijevega enoksaparinata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi imunsko HIT v zadnjih 100 dneh, ali imajo protitelesa v obtoku (glejte poglavje 4.3). Protitelesa v obtoku lahko ostanejo prisotna več let.

Natrijev enoksaparinat je treba skrajno previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) heparinsko izzvane trombocitopenije brez protiteles v obtoku. Odločitev za uporabo natrijevega enoksaparinata sme biti v takšnem primeru narejena le po natančni oceni koristi in tveganja ter po razmisleku o drugih, neheparinskih možnostih zdravljenja (npr. natrijev danaparoid ali lepirudin).

- *Nadziranje števila trombocitov*

Pri bolnikih z rakom in številom trombocitov pod 80 g/l pride antikoagulantno zdravljenje v poštev le po razmisleku o vsakem bolniku posamezno; priporočljivo je skrbno spremljanje.

Tudi pri NMH obstaja tveganje za HIT, posredovano s protitelesi. Če se trombocitopenija pojavi, se to po navadi zgodi med 5. in 21. dnevom po začetku zdravljenja z natrijevim enoksaparinom.

Tveganje za HIT je večje pri bolnikih po operaciji in predvsem po operacijah na srcu ter pri onkoloških bolnikih.

Zato je pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinom in redno med zdravljenjem priporočljivo kontrolirati število trombocitov.

V primeru kliničnih simptomov, ki nakazujejo HIT (kakršen koli nov pojav arterijske in/ali venske trombembolije, kakršna koli boleča kožna sprememba na mestu injiciranja, kakršna koli alergijska ali anafilaktoidna reakcija na zdravljenje), je treba kontrolirati število trombocitov. Bolniki se morajo zavedati, da se lahko pojavijo takšni simptomi, in vedeti, da morajo v takšnem primeru obvestiti svojega splošnega zdravnika.

Če se pojavi potrjeno občutno zmanjšanje števila trombocitov (30 do 50 % začetnega števila), je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinom nemudoma prekiniti in bolnik mora preiti na drugo, neheparinsko antikoagulantno zdravljenje.

- *Krvavitve*

Tako kot pri drugih antikoagulantih se lahko kjer koli v telesu pojavi krvavitev. Če se pojavi krvavitev, je treba ugotoviti njen vir in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulanse je treba tudi natrijev enoksaparinat previdno uporabljati pri stanjih, povezanih z večjo možnostjo za krvavitve; takšna so npr.:

- okvarjena hemostaza,
- anamneza peptične razjede,
- nedavna ishemična možganska kap,
- huda arterijska hipertenzija,
- nedavna diabetična retinopatija,
- nevrološka ali oftalmološka operacija,
- sočasna uporaba zdravil, ki poslabšajo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

- *Laboratorijske preiskave*

V odmerkih, uporabljenih za profilakso venske trombembolije, natrijev enoksaparinat ne vpliva pomembno na čas krvavitve in preiskave celotne koagulacije krvi. Prav tako ne vpliva na agregacijo trombocitov ali vezavo fibrinogena na trombocite.

Med uporabo večjih odmerkov se lahko pojavi podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) in aktiviranega časa strjevanja (ACT – *activated clotting time*). Podaljšanje aPTČ in ACT ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje njegovega delovanja.

- *Spinalna/epiduralna anestezija ali lumbalna punkcija*

Spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije se ne sme opraviti v 24 urah po uporabi terapevtskih odmerkov natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 4.3).

Med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali spinalne punkcije so bili opisani nevraksialni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali trajno paralizo. Ti učinki se redko pojavijo med uporabo natrijevega enoksaparinata v odmerku do 4.000 i.e. (40 mg) na dan ali

manj. Tveganje za te učinke je večje v primeru pooperacijske uporabe stalnih epiduralnih katetrov, med sočasno uporabo dodatnih zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), v primeru travmatske ali ponavljajoče se epiduralne ali spinalne punkcije, ali pri bolnikih z anamnezo spinalne operacije ali spinalno deformacijo.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, povezano s sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne oz. spinalne anestezije/analgezije ali spinalne punkcije, je treba upoštevati farmakokinetične značilnosti natrijevega enoksaparinata (glejte poglavje 5.2). Namestitev ali odstranitev epiduralnega katetra oz. lumbalno punkcijo je najbolje izvesti, ko je antikoagulantni učinek natrijevega enoksaparinata majhen, toda natančen čas, ko je dosežen dovolj majhen antikoagulantni učinek pri posameznem bolniku, ni znan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 15 do 30 ml/min je potreben dodaten preudarek, ker je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.2).

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulantno zdravljenje v primeru epiduralne/spinalne anestezije/analgezije ali lumbalne punkcije, sta potrebna skrajna pozornost in pogost nadzor, da bi odkrili znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvičenost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali sečnega mehurja. Bolnikom naročite, da morajo nemudoma povedati, če občutijo katerega od omenjenih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače, čeprav takšno zdravljenje morda ne bo preprečilo ali odpravilo nevroloških posledic.

- *Nekroza kože/kožni vaskulitis*

Med uporabo NMH sta bila opisana nekroza kože in kožni vaskulitis; če se pojavi kateri od njiju, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

- *Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo*

Za zmanjšanje nevarnost krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pektoris, NSTEMI in akutnega STEMI, se morate natanko držati priporočenih presledkov med injiciranjem odmerkov natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno doseči hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko ovojnico odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata. Če naj se zdravljenje z natrijevim enoksaparinskom nadaljuje, se naslednjega predvidenega odmerka ne sme uporabiti prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi ovojnice. Mesto posega je treba opazovati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

- *Akutni infekcijski endokarditis*

Uporaba heparina pri bolnikih z akutnim infekcijskim endokarditisom po navadi ni priporočljiva zaradi tveganja za možgansko krvavitev. Če je takšna uporaba popolnoma nujna, se je zanjo treba odločiti le po skrbni individualni oceni koristi in tveganja.

- *Mehanične protetične srčne zaklopke*

Uporaba natrijevega enoksaparinata ni ustrezno raziskana za tromboprofilakso pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami. Pri bolnikih z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivali natrijev enoksaparinat, so bili opisani posamezni primeri tromboze na protetični srčni zaklopki. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. V nekaterih takšnih primerih je šlo za nosečnice, pri katerih je tromboza povzročila smrt matere in ploda.

- *Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami*

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana. V klinični študiji nosečnic z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan) za zmanjšanje tveganja za trombembolijo, so se pri 2 od 8 žensk pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt matere in ploda. Po prihodu zdravila na trg so bili opisani posamezni

primeri tromboze zaklopke pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami, ki so za tromboprofilakso dobivale natrijev enoksaparinat. Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami imajo lahko večje tveganje za trombembolijo.

- *Starejše osebe*

Pri starejših v območju profilaktičnih odmerkov niso opazili večje nagnjenosti h krvavitvam. V območju terapevtskih odmerkov pa lahko starejše bolnike (zlasti bolnike, stare osemdeset let in več) bolj ogrožajo krvavitveni zapleti. Priporočljiv je skrben klinični nadzor in pri bolnikih, starejših od 75 let, zdravljenih zaradi STEMI, pride v poštev zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

- *Okvara ledvic*

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu in to povečuje tveganje za krvavitev. Pri teh bolnikih je priporočljiv natančen klinični nadzor in v poštev pride biološko spremljanje z meritvijo aktivnosti anti-Xa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Natrijev enoksaparinat ni priporočljiv za bolnike s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 15 ml/min), ker za to populacijo ni dovolj podatkov o drugih uporabah razen za preprečevanje nastanka krvnih strdkov pri zunajtelesnem obtoku med hemodializo.

Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 15-30 ml/min) pomembno bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, jim je priporočljivo prilagoditi terapevtske in profilaktične odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30-50 ml/min) in blago (očistek kreatinina 50-80 ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

- *Okvara jeter*

Natrijev enoksaparinat je treba pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno, ker imajo večjo možnost za krvavitve. Prilagajanje odmerka na podlagi nadzorovanja ravni anti-Xa je pri bolnikih s cirozo jeter nezanesljivo in ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

- *Majhna telesna masa*

Pri bolnikih z majhno telesno maso (ženskah < 45 kg in moških < 57 kg) so med profilaktičnim odmerjanjem (nepriprilagojenim za telesno maso) opazili večjo izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je treba te bolnike priporočljivo klinično nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

- *Debeli bolniki*

Debeli bolniki imajo večje tveganje za trombembolijo. Varnost in učinkovitost profilaktičnih odmerkov pri debelih bolnikih (ITM > 30 kg/m²) nista povsem ugotovljeni in soglasja glede prilagoditve odmerkov ni. Te bolnike je treba natančno opazovati glede znakov in simptomov trombembolij.

- *Hiperkaliemija*

Heparini lahko zavrejo izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez in lahko zaradi tega povzročijo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično odpovedjo ledvic ali obstoječo metabolično acidozo in pri uporabnikih zdravil, ki zvišujejo kalij (glejte poglavje 4.5). Bolnikom s tveganjem je treba redno kontrolirati kalij v plazmi.

- *Sledljivost*

NMH so biološka zdravila. Za izboljšanje sledljivosti NMH je priporočljivo, da zdravstveni delavci v bolnikovo dokumentacijo vpišejo ime in številko serije uporabljenega zdravila.

- *Natrij*

Za bolnike, ki prejemajo odmerke nad 210 mg/dan: to zdravilo vsebuje več kot 24 mg natrija v enem odmerku. To je enako 1,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ni priporočljiva:

- *Zdravila, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.4)*

Pred začetkom zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je priporočljivo opustiti nekatera zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso strogo indicirana. Če je kombinirano zdravljenje indicirano, je priporočljivo natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru, kot je primerno. Med takšna zdravila spadajo na primer:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih in NSAID, vključno s ketorolakom,
- drugi trombolitiki (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) in antikoagulansi (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost:

Naslednja zdravila se lahko previdno uporabijo sočasno z natrijevim enoksaparinatom:

- *Druga zdravila, ki vplivajo na hemostazo, na primer:*

- zaviralci agregacije trombocitov, vključno z acetilsalicilno kislino v antiagregacijskih odmerkih (zaščita srca), klopidogrel, tiklopidin in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, ki so indicirani pri akutnem koronarnem sindromu, zaradi tveganja za krvavitve,
- dekstran 40,
- sistemski glukokortikoidi.

- *Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija:*

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu, je mogoče uporabiti sočasno z natrijevim enoksaparinatom ob natančnem kliničnem in laboratorijskem nadzoru (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri človeku ni dokazov, da bi enoksaparin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti prehajal skozi placentno pregrado. O prehajanju v prvem trimesečju ni podatkov.

Študije na živalih niso pokazale znakov fetotoksičnosti ali teratogenosti (glejte poglavje 5.3). Podatki pri živalih so pokazali, da je prehajanje enoksaparina skozi placentno minimalno.

Natrijev enoksaparinat naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če zdravnik ugotovi, da je to res potrebno. Nosečnice, ki prejemajo natrijev enoksaparinat, je treba natančno nadzorovati glede znakov krvavitev ali prekomerne antikoagulacije in jih je treba opozoriti na tveganje za krvavitve. Razen tveganja, opaženega pri nosečnicah s protetičnimi srčnimi zaklopkami, podatki v celoti pri nosečnicah ne kažejo večjega tveganja za krvavitve, trombocitopenijo ali osteoporozo v primerjavi s tveganjem, zabeleženim pri nenosečih ženskah (glejte poglavje 4.4).

Če je načrtovana epiduralna anestezija, je priporočljivo pred tem prenehati zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se nespremenjeni enoksaparin pri človeku izloča v materinem mleku. Pri doječih podganah je prehajanje enoksaparina in njegovih presnovkov v mleko zelo majhno.

Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Zdravilo CLEXANE se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti v zvezi z natrijevim enoksaparinatom ni. Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Natrijev enoksaparinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Natrijev enoksaparinat so ocenili pri več kot 15.000 bolnikih, ki so ga prejeli v kliničnih preskušanjih. To je obsegalo 1.776 primerov za profilakso globoke venske tromboze po ortopedski ali trebušni operaciji pri bolnikih s tveganjem za trombembolične zaplete, 1.169 za profilakso globoke venske tromboze pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo, 559 za zdravljenje GVT s PE ali brez nje, 1.578 za zdravljenje nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter 10.176 za zdravljenje akutnega STEMI.

Sheme uporabe natrijevega enoksaparinata, uporabljene v teh kliničnih preskušanjih, so se razlikovale glede na indikacije. Za profilakso globoke venske tromboze po operaciji in pri akutno bolnih nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo je bil odmerek natrijevega enoksaparinata 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan. Za zdravljenje GVT s PE ali brez nje so bili bolniki, ki so prejeli natrijev enoksaparinat, zdravljeni z odmerkom 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali z odmerkom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) subkutano enkrat na dan. V kliničnih študijah za zdravljenje nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez zobca Q so bili odmerki 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur, v klinični študij za zdravljenje akutnega STEMI pa je bila shema natrijevega enoksaparinata 3.000 i.e. (30 mg) v intravenskem bolusu, ki mu je sledila uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur.

V kliničnih študijah so bili najpogosteje zabeleženi neželeni učinki krvavitve, trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 in "Opis izbranih neželenih učinkov", spodaj).

Varnostne značilnosti enoksaparina pri podaljšanem zdravljenju GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom so podobne varnostnim značilnostim pri zdravljenju GVT in PE.

Seznam neželenih učinkov

Drugi neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah in zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so podrobno navedeni spodaj (* označuje učinke, zabeležene po prihodu zdravila na trg).

Opredelelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- Pogosti: Krvavitev, hemoragična anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Redki: Eozinofilija*, primeri imuno-alergijske trombocitopenije s trombozo; v nekaterih primerih se je kot zaplet tromboze pojavil infarkt organov ali ishemija udov (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

- Pogosti: Alergijska reakcija
- Redki: Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom*

Bolezni živčevja

- Pogosti: Glavobol*

Žilne bolezni

- Redki: Spinalni hematomi* (ali nevraksialni hematomi). Te reakcije so povzročile različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali trajno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- Zelo pogosti: Zvišanje jetrnih encimov (v glavnem transaminaz na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)
- Občasni: Hepatocelularna okvara jeter*
- Redki: Holestatska okvara jeter*

Bolezni kože in podkožja

- Pogosti: Urtikarija, srbenje, eritem
- Občasni: Bulozni dermatitis
- Redki: Alopecija*, kožni vaskulitis*, nekroza kože*, ki se po navadi pojavi na mestu injiciranja (pred temi pojavi so se po navadi razvili purpura ali infiltrirani in boleči eritematozni plaki). Vozlički* na mestu injiciranja (vnetni vozlički, ki niso bili cistični skupki enoksaparina). Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih bi smeli prekiniti.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- Redki: Osteoporoza* po dolgotrajnem zdravljenju (več kot 3 mesece)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- Pogosti: Hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, druge reakcije na mestu injiciranja (na primer edem, krvavitev, preobčutljivost, vnetje, masa, bolečina ali reakcija)
- Občasni: Lokalno draženje, nekroza kože na mestu injiciranja

Preiskave

- Redki: Hiperkaliemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Vključno s hudimi krvavitvami, opisanimi pri največ 4,2 % bolnikov (kirurški bolniki). Nekateri od teh primerov so bili smrtni. Pri kirurških bolnikih so bili krvavitveni zapleti ocenjeni kot hudi: (1) če je krvavitev povzročila pomemben kliničen dogodek, ali (2) če jo je spremljalo znižanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl ali transfuzija 2 ali več enot krvnih pripravkov. Retroperitonealne in intrakranialne krvavitve so bile vedno ocenjene kot hude.

Tako kot pri drugih antikoagulansih se krvavitev lahko pojavi v prisotnosti spremljajočih dejavnikov tveganja, npr.: organskih lezij, nagnjenih h krvavitvi, invazivnih posegov ali sočasne uporabe zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Organski sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: Krvavitev^a Redki: Retroperitonealna krvavitev	Pogosti: Krvavitev^a	Zelo pogosti: Krvavitev^a Občasni: Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev	Pogosti ^b : Krvavitev	Pogosti: Krvavitev^a Redki: Retroperitonealna krvavitev	Pogosti: Krvavitev^a Občasni: Intrakranialna krvavitev, retroperitonealna krvavitev

^a: npr. hematom, ekhimoze drugje kot na mestu injiciranja, hematom rane, hematurija, epistaksa in gastrointestinalna krvavitev.

^b: pogostost temelji na podlagi retrospektivne študije registra, ki je zajela 3.526 bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Trombocitopenija in trombocitoza (glejte poglavje 4.4 Nadziranje števila trombocitov)

Organi sistem	Profilaksa pri kirurških bolnikih	Profilaksa pri nekirurških bolnikih	Zdravljenje bolnikov z GVT s PE ali brez nje	Podaljšano zdravljenje GVT in PE pri bolnikih z aktivnim rakom	Zdravljenje bolnikov z nestabilno angino pectoris in MI brez zobca Q	Zdravljenje bolnikov z akutnim STEMI
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^c <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Zelo pogosti:</i> Trombocitoza^c <i>Pogosti:</i> Trombocitopenija	<i>Neznana pogostnost:</i> Trombocitopenija	<i>Občasni:</i> Trombocitopenija	<i>Pogosti:</i> Trombocitoza^c Trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> Imuno-alergijska trombocitopenija

^c: Povečanje števila trombocitov > 400 G/l

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega enoksaparinata pri otrocih nista ugotovljeni (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Naključno preveliko odmerjanje intravensko, izventelesno ali subkutano uporabljenega natrijevega enoksaparinata lahko povzroči krvavitvene zaplete. Po peroralni uporabi absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna, tudi v primeru zaužitja velikih odmerkov ne.

Ukrepanje

Antikoagulantni učinek je mogoče v veliki meri nevtralizirati s počasnim intravenskim injiciranjem protamina. Odmerek protamina je odvisen od odmerka injiciranega natrijevega enoksaparinata; če je bil natrijev enoksaparinat apliciran v zadnjih 8 urah, 1 mg protamina nevtralizira antikoagulantni učinek 100 i.e./kg (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od aplikacije natrijevega enoksaparinata do uporabe protamina preteklo več kot 8 ur, ali če se izkaže, da je potreben drugi odmerek protamina, je mogoče uporabiti infuzijo 0,5 mg protamina na 100 i.e. (1 mg) natrijevega enoksaparinata. Če je od injiciranja natrijevega enoksaparinata minilo več kot 12 ur, utegne biti uporaba protamina nepotrebna. Vendar pa anti-Xa aktivnosti natrijevega enoksaparinata ni mogoče nikoli povsem nevtralizirati niti z velikimi odmerki protamina (največ okrog 60 %) (glejte informacije za predpisovanje soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01A B05

Farmakodinamični učinki

Enoksaparin je NMH s povprečno molekulsko maso približno 4.500 daltonov, pri katerem sta antitrombotično in antikoagulantno delovanje standardnega heparina ločena. Učinkovina je natrijeva sol.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 i.e./mg), z razmerjem 3,6. Te antikoagulantne učinke posreduje antitrombin III (ATIII); posledica je antitrombotično delovanje pri človeku.

Poleg enoksaparinovega delovanja anti-Xa/IIa so pri zdravih osebah, bolnikih in v nekliničnih modelih ugotovili še dodatne antitrombotične in protivnetne lastnosti enoksaparina. Mednje spada od ATIII odvisno zavrtje drugih koagulacijskih faktorjev, npr. faktorja VIIa, indukcija sproščanja endogenega zaviralca poti tkivnega faktorja (TFPI – *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) in zmanjšano sproščanje von Willebrandovega faktorja (vWF) iz žilnega endotelija v krvni obtok. Znano je, da ti faktorji pripomorejo k celotnemu antitrombotičnemu učinku natrijevega enoksaparinata.

Če je natrijev enoksaparinat uporabljen za profilaktično zdravljenje, nima pomembnega vpliva na aPTČ. Če je uporabljen za kurativno zdravljenje, se lahko aPTČ ob vrhu aktivnosti podaljša na 1,5- do 2,2-kratni kontrolni čas.

Klinična učinkovitost in varnost

Preprečevanje venske tromboembolične bolezni, povezane z operacijami

- Podaljšana profilaksa VTE po ortopedskih operacijah

V dvojno slepi študiji podaljšane profilakse pri bolnikih z operativno zamenjavo kolka so 179 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinatom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 90) ali na placebo (n = 89). Incidenca GVT je bila med podaljšano profilakso z natrijevim enoksaparinatom značilno manjša kot s placebom in zabeležili niso nobenega primera PE. Ugotovili niso tudi nobene večje krvavitve.

Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo enkrat na dan subkutano n (%)
Vsi zdravljeni bolniki s podaljšano profilakso	90 (100)	89 (100)
Vse VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
Vse GVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
Proksimalne GVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,008		
#Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,537		

V drugi dvojno slepi študiji so 262 bolnikov brez venske tromboembolične bolezni in z operativno zamenjavo kolka, ki so bili med hospitalizacijo uvodoma zdravljeni z natrijevim enoksaparinatom 4.000

i.e. (40 mg) subkutano, po odpustu za 3 tedne randomizirali na shemo z natrijevim enoksaparinom 4.000 i.e. (40 mg) subkutano enkrat na dan (n = 131) ali na placebo (n = 131). Podobno kot v prvi študiji je bila incidenca VTE med podaljšano profilakso značilno manjša z natrijevim enoksaparinom kot s placebom, in sicer tako za vse VTE (natrijev enoksaparinat 21 [16 %] in placebo 45 [34,4 %], p = 0,001) kot za GVT (natrijev enoksaparinat 8 [6,1 %] in placebo 28 [21,4 %], p = 0,001. Med natrijevim enoksaparinom in placebom niso ugotovili razlik v večjih krvavitvah.

- Podaljšana profilaksa GVT po onkoloških operacijah

Dvojno slepo multicentrično preskušanje je primerjalo štiritedensko in enotedensko shemo profilakse z natrijevim enoksaparinom glede varnosti in učinkovitosti pri 332 bolnikih, ki so imeli opravljeno elektivno operacijo zaradi raka v trebuhu ali medeničnem predelu. Bolniki so prejeli natrijev enoksaparinat (4.000 i.e. (40 mg) subkutano) na dan od 6 do 10 dni, potem pa so bili randomizirani na prejetje natrijevega enoksaparinata ali placeba za nadaljnjih 21 dni. Med 25. in 31. dnem je bila opravljena obojestranska venografija; v primeru pojava simptomov venske tromboze pa je bila lahko opravljena že prej. Bolnike so spremljali tri mesece. Štiritedenska profilaksa z natrijevim enoksaparinom po operaciji raka v trebuhu ali medeničnem predelu je v primerjav z enotedensko profilakso z natrijevim enoksaparinom značilno zmanjšala incidenco venografsko dokazane tromboze. Delež venskih tromboz na koncu dvojno slepe faze sta bila 12,0 % (n = 20) v skupini s placebom in 4,8 % (n = 8) v skupini z natrijevim enoksaparinom, p = 0,02. Ta razlika se je ohranila tudi po treh mesecih [13,8 % v primerjavi s 5,5 % (n = 23 v primerjavi z 9), p = 0,01]. Med dvojno slepim obdobjem študije in med obdobjem spremljanja ni bilo razlik v deležih krvavitev ali drugih zapletov.

Profilaksa venske tromboze pri nekirurških bolnikih z akutno boleznijo, zaradi katere je mogoče pričakovati omejeno mobilnost

V dvojno slepi, multicentrični študiji vzporednih skupin so natrijev enoksaparinat v odmerkih 2.000 i.e. (20 mg) ali 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano primerjali s placebom za profilakso GVT pri nekirurških bolnikih z zelo omejeno mobilnostjo med akutno boleznijo (opredeljeno kot prehojena razdalja < 10 metrov ≤ 3 dni). Študija je vključila bolnike s srčnim popuščanjem (razred III ali IV po NYHA), akutno dihalno odpovedjo ali zapleteno kronično respiratorno insuficienco oz. akutno okužbo ali akutno revmatično boleznijo, če so imeli vsaj en dejavnik tveganja za VTE (starost ≥ 75 let, rak, predhodna VTE, debelost, varikozne vene, hormonsko zdravljenje, kronično srčno popuščanje ali kronična dihalna odpoved).

Skupno sta bila v študijo vključena 1.102 bolnika in 1.073 bolnikov je bilo zdravljenih. Zdravljenje se je nadaljevalo od 6 do 14 dni (mediano trajanje 7 dni). Natrijev enoksaparinat v odmerku 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano je zmanjšal incidenco VTE značilno bolj kot placebo. Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 2.000 i.e. (20 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Vsi zdravljeni nekirurški bolniki med akutno boleznijo	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Vse VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Vse GVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
Proksimalne GVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski tromboembolični dogodki; obsegali so GVT, PE in smrt, za katero je bilo ocenjeno, da je posledica tromboze			
* Vrednost p v primerjavi s placebom = 0,0002			

Približno 3 mesece po vključitvi je ostala incidenca VTE v terapevtski skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata značilno manjša kot v skupini s placebom.

Pojavljanje vseh krvavitev je bilo v skupini s placebom 8,6 %, v skupini z 2.000 i.e. (20 mg) natrijevega enoksaparinata 11,7 % in v skupini s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata 12,6 %, večjih krvavitev pa v prvi 1,1 %, v drugi 0,3 % in v tretji 1,7 %.

Zdravljenje globoke venske tromboze, s pljučno embolijo ali brez nje

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 900 bolnikov z akutno GVT spodnje okončine, s PE ali brez nje, randomizirali na bolnišnično zdravljenje (i) z natrijevim enoksaparinom 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano, (ii) z natrijevim enoksaparinom 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur subkutano ali (iii) z intravenskim bolusom heparina (5.000 i.e.), ki mu je sledilo stalno infundiranje (uporabljeno tako, da je bil dosežen aPTČ od 55 do 85 sekund). Skupno je bilo v študiji randomiziranih 900 bolnikov in vsi so bili zdravljeni. Vsi bolniki so prejeli tudi natrijev varfarinat (odmerek prilagojen protrombinskemu času, tako da je bilo doseženo INR od 2,0 do 3,0), z začetkom v 72 urah po uvedbi natrijevega enoksaparinata ali običajnega heparinskega zdravljenja in z nadaljevanjem 90 dni. Natrijev enoksaparinat ali običajno heparinsko zdravljenje so uporabljali najmanj 5 dni in dokler ni bilo doseženo ciljno INR natrijevega varfarinata. Obe shemi z natrijevim enoksaparinom sta bili enakovredni običajnemu heparinskemu zdravljenju, kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponovno vensko tromboembolijo (GVT in/ali PE). Podatki o učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	Natrijev enoksaparinat 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan subkutano n (%)	Natrijev enoksaparinat 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan subkutano n (%)	Heparin - glede na aPTČ prilagojeno intravensko zdravljenje n (%)
Vsi zdravljeni bolniki z GVT, s PE ali brez nje	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Vse VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Samo GVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
Proksimalne GVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolični dogodek (GVT in/ali PE) *95-odstotna intervala zaupanja za razliko med zdravljenji za vse VTE sta bila: - natrijev enoksaparinat enkrat na dan v primerjavi s heparinom (-3,0 do 3,5) - natrijev enoksaparinat na 12 ur v primerjavi s heparinom (-4,2 do 1,7)			

Večjih krvavitev je bilo v skupini s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan 1,7 %, v skupini s 100 i.e./kg (1 mg/kg) natrijevega enoksaparinata dvakrat na dan 1,3 % in v skupini s heparinom 2,1 %.

Podaljšano zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje njune ponovitve pri bolnikih z aktivnim rakom

V kliničnih preskušanjih z omejenim številom bolnikov so bili deleži ponovnih VTE pri bolnikih, zdravljenih z enoksaparinom enkrat ali dvakrat na dan od 3 do 6 mesecev, primerljivi kot pri zdravljenih z varfarinom.

Učinkovitost v dejanski praksi so ocenili v kohorti 4.451 bolnikov s simptomatsko VTE in aktivnim rakom iz mednarodnega registra RIETE bolnikov z VTE in drugimi trombotičnimi stanji. 3.526 bolnikov je do 6 mesecev prejelo enoksaparin subkutano, 925 bolnikov pa tinzaparin ali dalteparin subkutano. Med 3.526 bolniki, zdravljenimi z enoksaparinom, je 891 bolnikov prejelo 1,5 mg/kg

enkrat na dan kot začetno zdravljenje in kot podaljšano zdravljenje do 6 mesecev (samo enkrat na dan), 1.854 bolnikov je prejelo 1,0 mg/kg dvakrat na dan kot začetno zdravljenje kot in podaljšano zdravljenje do 6 mesecev (samo dvakrat na dan), 687 bolnikov pa je prejelo 1,0 mg/kg dvakrat na dan kot začetno zdravljenje in potem kot podaljšano zdravljenje 1,5 mg/kg enkrat na dan do 6 mesecev (dvakrat na dan-enkrat na dan). Povprečno in mediano trajanje zdravljenja do spremembe sheme je bilo 17 dni oziroma 8 dni. Delež ponovitev VTE se med terapevtskima skupinama ni značilno razlikoval (glejte preglednico) in enoksaparin je dosegel vnaprej določeno mejo neinferiornosti 1,5 (za ustrezne sopsremenljivke prilagojeno razmerje ogroženosti je bilo 0,817; 95 % IZ: 0,499-1,336). Med terapevtskima skupinama ni bilo statistično značilne razlike v relativnem tveganju za večje krvavitve (s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida) in smrt zaradi vseh vzrokov (glejte preglednico).

Preglednica. Rezultati učinkovitosti in varnosti v študiji RIETECAT

Izid	Enoksaparin n = 3526	Drugi NMH n = 925	Prilagojena razmerja ogroženosti enoksaparin/drugi NMH [95 % interval zaupanja]
Ponovitev VTE	70 (2,0 %)	23 (2,5 %)	0,817, [0,499-1,336]
Večja krvavitev	111 (3,1 %)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Krvavitev, ki ni večja	87 (2,5 %)	24 (2,6 %)	0,881, [0,550-1,410]
Skupno število smrti	666 (18,9 %)	157 (17,0 %)	0,974, [0,813-1,165]

Spodaj je prikazan pregled izidov glede na terapevtsko shemo, uporabljeno v študiji RIETECAT, in sicer za bolnike, ki do dokončali 6-mesečno zdravljenje:

Preglednica. 6-mesečni izidi pri bolnikih, ki so dokončali 6-mesečno zdravljenje, po različnih shemah

Izid N (%) (95 % IZ)	Enoksaparin – vse sheme N = 1432	Enoksaparin - vse sheme					V EU odobreni NMH N = 428
		Enoksaparin enkrat na dan N = 444	Enoksaparin dvakrat na dan N = 529	Enoksaparin z dvakrat na dan na enkrat na dan N = 406	Enoksaparin z enkrat na dan na dvakrat na dan N = 14	Enoksaparin več kot ena menjava N = 39	
Ponovitev VTE	70 (4,9 %) (3,8 %-6,0 %)	33 (7,4 %) (5,0 %-9,9 %)	22 (4,2 %) (2,5 %-5,9 %)	10 (2,5 %) (0,9 %-4,0 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	23 (5,4 %) (3,2 %-7,5 %)
Večja krvavitev (s smrtnim izidom in brez smrtnega izida)	111 (7,8 %) (6,4 %-9,1 %)	31 (7,0 %) (4,6 %-9,4 %)	52 (9,8 %) (7,3 %-12,4 %)	21 (5,2 %) (3,0 %-7,3 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	6 (15,4 %) (3,5 %-27,2 %)	18 (4,2 %) (2,3 %-6,1 %)
Klinično pomembne krvavitve, ki niso večje	87 (6,1 %) (4,8 %-7,3 %)	26 (5,9 %) (3,7 %-8,0 %)	33 (6,2 %) (4,2 %-8,3 %)	23 (5,7 %) (3,4 %-7,9 %)	1 (7,1 %) (0 %-22,6 %)	4 (10,3 %) (0,3 %-20,2 %)	24 (5,6 %) (3,4 %-7,8 %)
Smrt zaradi vseh vzrokov	666 (46,5 %) (43,9 %- 49,1 %)	175 (39,4 %) (34,9 %-44,0 %)	323 (61,1 %) (56,9 %-65,2 %)	146 (36,0 %) (31,3 %-40,6 %)	6 (42,9 %) (13,2 %-72,5 %)	16 (41,0 %) (24,9 %-57,2 %)	157 (36,7 %) (32,1 %-41,3 %)
PE s smrtnim izidom ali smrt, povezana z usodno krvavitvijo	48 (3,4 %) (2,4 %-4,3 %)	7 (1,6 %) (0,4 %-2,7 %)	35 (6,6 %) (4,5 %-8,7 %)	5 (1,2 %) (0,2 %-2,3 %)	0 (0 %)	1 (2,6 %) (0 %-7,8 %)	11 (2,6 %) (1,1 %-4,1 %)

*Vsi podatki s 95-odstotnim intervalom zaupanja.

Zdravljenje nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 3.171 bolnikov, vključenih v akutni fazi nestabilne angine pektoris ali miokardnega infarkta brez zobca Q, randomizirali na prejemanje natrijevega enoksaparinata 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano na 12 ur ali nefrakcioniranega heparina intravensko s prilagoditvijo glede na aPTČ. V obeh skupinah so bolniki prejeli tudi 100 do 325 mg acetilsalicilne kisline enkrat na dan. Bolniki so se morali zdraviti v bolnišnici najmanj 2 dni in največ 8 dni, dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Bolnike so morali spremljati do 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom značilno zmanjšal skupno incidenco angine pektoris, miokardnega infarkta in smrti, z zmanjšanjem z 19,8 na 16,6 % (relativno zmanjšanje za 16,2 %) 14. dan. To zmanjšanje skupne incidence se je ohranilo po 30 dneh (s 23,3 na 19,8 %, relativno zmanjšanje tveganja 15 %).

Značilnih razlik glede večjih krvavitev ni bilo, čeprav so bile krvavitve na mestu subkutane injekcije pogostejše.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično zdravljenje, za 48 ur randomizirali ali na natrijev enoksaparinat v enkratnem intravenskem bolusu 3.000 i.e. (30 mg) ter 100 i.e./kg (1 mg/kg) subkutano, čemur je sledilo subkutano injiciranje 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur ali na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aPTČ. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje natrijevega enoksaparinata je bilo prilagojeno pri bolnikih s

hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih, starih vsaj 75 let. Subkutane injekcije natrijevega enoksaparinata so dobivali do odpusta iz bolnišnice ali največ osem dni (kar od tega je bilo prej).

4.716 bolnikom so naredili perkutano koronarno intervencijo in dobili so antitrombotično podporo s slepljenim raziskovanim zdravilom. Zato je morala biti za bolnike na natrijevem enoksaparinate PKI narejena na natrijevem enoksaparinate (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – tj. brez dodatnega odmerjanja, če je bila zadnja subkutana uporaba manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in intravenski bolus 30 i.e./kg (0,3 mg/kg) natrijevega enoksaparinata, če je bila zadnja subkutana uporaba več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinate je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco primarnega opazovanega dogodka, sestavljenega dogodka smrti zaradi katerega koli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z natrijevim enoksaparinate in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z natrijevim enoksaparinate, ki so se kazale s številnimi izidi učinkovitosti, so se pojavile po 48 urah: ob tem času je bilo relativno tveganje za ponovni miokardni infarkt 35 odstotkov manjše kot z nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo sladkorne bolezni, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z raziskovanim zdravilom.

Natrijev enoksaparinate je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom pokazal značilno terapevtsko korist pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo v 30 dneh po randomizaciji (23-odstotno relativno zmanjšanje tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno relativno zmanjšanje tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež sestavljenega opazovanega dogodka smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali intrakranialne krvavitve (mera neto klinične koristi) v 30 dneh je bil v skupini z natrijevim enoksaparinate značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % relativno zmanjšanje tveganja v korist zdravljenja z natrijevim enoksaparinate.

Incidenca večjih krvavitev je bila po 30 dneh v skupini z natrijevim enoksaparinate značilno večja (2,1 %, $p < 0,0001$) kot v skupini s heparinom (1,4 %). Incidenca gastrointestinalnih krvavitev je bila v skupini z natrijevim enoksaparinate večja (0,5 %) kot v skupini s heparinom (0,1 %), incidenca intrakranialnih krvavitev pa je bila v obeh skupinah podobna (0,8 % z natrijevim enoksaparinate in 0,7 % s heparinom).

Ugodni učinek natrijevega enoksaparinata na primarni opazovani dogodek, ugotovljen v prvih 30 dneh, se je ohranil med 12-mesečnim obdobjem spremljanja.

Okvara jeter

Glede na podatke iz literature je uporaba 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh B-C) varna in učinkovita za preprečevanje portalne venske tromboze. Zavedati pa se je treba, da imajo v literaturi objavljene študije lahko svoje omejitve. Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost, ker imajo ti bolniki večjo možnost za krvavitve (glejte poglavje 4.4), pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A, B in C) pa niso izvedli formalnih študij za ugotavljanje odmerka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Farmakokinetične parametre natrijevega enoksaparinata so raziskali predvsem, kar zadeva časovni potek plazemske aktivnosti anti-Xa, pa tudi aktivnosti anti-IIa, in sicer v priporočenih razponih odmerkov po enkratni in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po enkratni intravenski uporabi. Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-IIa je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnimi metodami.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata po subkutani injekciji je na podlagi aktivnosti anti-Xa skoraj 100 %.

Uporabiti je mogoče različne odmerke in oblike ter odmerne sheme.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi od 3 do 5 ur po subkutanem injiciranju in doseže po enkratni subkutani uporabi 2.000 i.e. (20 mg) približno 0,2 anti-Xa i.e./ml, po 4.000 i.e. (40 mg) približno 0,4 anti-Xa i.e./ml, po 100 i.e./kg (1 mg/kg) približno 1,0 anti-Xa i.e./ml in po 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) približno 1,3 anti-Xa i.e./ml.

Intravenski bolus 3.000 i.e. (30 mg), ki mu je takoj sledila subkutana uporaba 100 i.e./kg (1 mg/kg) na 12 ur, je dosegel uvodno največjo raven aktivnosti anti-Xa 1,16 i.e./ml (n = 16) in povprečno izpostavljenost, ki je ustrezala 88 % tiste v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Po ponavljajoči se subkutani uporabi 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan in 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je približno 15 % večje kot po enkratnem odmerku. Po ponavljajoči se subkutani uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je približno 65 % večja kot po enkratnem odmerku, povprečna največja raven aktivnosti anti-Xa je približno 1,2 i.e./ml in povprečna najmanjša raven okoli 0,52 i.e./ml.

Injicirana količina in koncentracija odmerka v razponu od 100 do 200 mg/ml pri zdravih prostovoljcih ne vplivata na farmakokinetične parametre.

Kaže, da je farmakokinetika natrijevega enoksaparinata v priporočenem odmernem območju linearna. Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po ponavljajoči se subkutani uporabi se zdravilo ne kopiči.

Plazemska aktivnost anti-IIa je po subkutani uporabi približno desetkrat manjša kot aktivnost anti-Xa. Povprečna največja raven aktivnosti anti-IIa se pojavi približno 3 do 4 ure po subkutanem injiciranju in doseže po večkratni uporabi 100 i.e./kg (1 mg/kg) dvakrat na dan 0,13 i.e./ml in po uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan 0,19 i.e./ml.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa natrijevega enoksaparinata je približno 4,3 litra in je podoben volumnu krvi.

Biotransformacija

Natrijev enoksaparinat se presnovi predvsem v jetrih z desulfuracijo in/ali depolimerizacijo v vrste z manjšo molekulsko maso in veliko manjšo biološko močjo.

Izločanje

Natrijev enoksaparinat je zdravilo z majhnim očistkom; povprečni očistek anti-Xa iz plazme po 6-urni intravenski infuziji 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) je 0,74 l/h.

Kaže, da je odstranjevanje enofazno; razpolovni čas je od 5 ur po uporabi enkratnega subkutanega odmerka do približno 7 ur po ponavljajočem se odmerjanju.

Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja okrog 10 % uporabljenega odmerka, celotno ledvično izločanje aktivnih in neaktivnih fragmentov pa 40 % odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se kinetični profil natrijevega enoksaparinata pri starejših preiskovancih ne razlikuje od tistega pri mlajših, če je delovanje ledvic normalno. Ker pa je znano, da se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je odstranjevanje natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjeno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

V raziskavi bolnikov z napredovalo cirozo, zdravljenih s 4.000 i.e. (40 mg) natrijevega enoksaparinata enkrat na dan, je bila hujša okvara jeter (ocenjena s kategorijami po Child-Pughu) povezana z

zmanjšanjem največje aktivnosti anti-Xa. To zmanjšanje so pripisali predvsem zmanjšanju ravni ATIII zaradi zmanjšane sinteze ATIII pri bolnikih z okvaro jeter.

Okvara ledvic

V stanju dinamičnega ravnovesja so ugotovili linearno povezanost med plazemskim očistkom anti-Xa in očistkom kreatinina, kar kaže na zmanjšan očistek natrijevega enoksaparinata pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Izpostavljenost anti-Xa, kot jo kaže AUC, je po ponavljajoči se subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan pri blagi (očistek kreatinina 50-80 ml/min) in zmerni (očistek kreatinina 30-50 ml/min) okvari ledvic malenkostno povečana. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno večja, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 4.000 i.e. (40 mg) enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Hemodializa

Farmakokinetika natrijevega enoksaparinata je bila po enkratnih intravenskih odmerkih 25 i.e., 50 i.e. ali 100 i.e./kg (0,25, 0,50 ali 1,0 mg/kg) podobna kot v kontrolni populaciji, toda AUC je bila dvakrat večja kot v kontrolni populaciji.

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja pri debelih zdravih prostovoljcih (ITM 30-48 kg/m²) malenkostno večja kot pri nedebljih kontrolnih osebah, največja raven aktivnosti anti-Xa v plazmi pa ni povečana. Pri debelih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po enkratnem subkutanem odmerku 4.000 i.e. (40 mg) ugotovili izpostavljenost anti-Xa, ki je bila pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) 52 % večja in pri moških z majhno telesno maso (< 57 kg) 27 % večja kot pri kontrolnih osebah z normalno telesno maso (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Med sočasno uporabljenim natrijevim enoksaparinom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg antikoagulantnega učinka natrijevega enoksaparinata niso ugotovili znakov neželenih učinkov ne v 13-tedenski študiji toksičnosti subkutane uporabe 15 mg/kg/dan pri podganah in psih ne v 26-tedenskih študiji toksičnosti subkutane in intravenske uporabe 10 mg/kg/dan pri podganah in opicah.

Natrijev enoksaparinat v testiranjih *in vitro* (vključno z Amesovim testom in testom naprednih mutacij na mišjih limfomskih celicah) ni pokazal mutagenosti; prav tako na podlagi *in vitro* testa kromosomskih aberacij človeških limfocitov ter *in vitro* testa kromosomskih aberacij na podganjem kostnem mozgu ni pokazal klastogenosti.

Študije odmerkov do 30 mg/kg/dan natrijevega enoksaparinata, izvedene pri brejih podganah in kuncih, niso pokazale teratogenih učinkov ali fetotoksičnosti. Ugotovljeno je bilo, da natrijev enoksaparinat v subkutanem odmerku do 20 mg/kg/dan ne vpliva na plodnost ali sposobnost razmnoževanja podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje

Ne mešajte z drugimi zdravili.

Intravensko (bolusno) injiciranje (samo za indikacijo akutni STEMI):

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2.

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjene injekcijske brizge

3 leta

Razredčena raztopina

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

CLEXANE 2.000 i.e. (20 mg)/0,2 ml, 4.000 i.e. (40 mg)/0,4 ml:

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I), opremljeni z gumijasto zaporko (klorobutil in bromobutil) in injekcijsko iglo (z avtomatskim varnostnim sistemom ERISTM ali PREVENTISTM ali brez njega).

Na voljo v pakiranjih po 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 napolnjenih injekcijskih brizg in v skupnih pakiranjih po 9 x 10, 100 x 10 in 200 x 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

CLEXANE 6.000 i.e. (60 mg)/0,6 ml, CLEXANE 8.000 i.e. (80 mg)/0,8 ml, CLEXANE 10.000 i.e. (100 mg)/1 ml:

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I), opremljeni z gumijasto zaporko (klorobutil in bromobutil) in injekcijsko iglo (z avtomatskim varnostnim sistemom ERISTM ali PREVENTISTM ali brez njega).

Na voljo v pakiranjih po 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 napolnjenih injekcijskih brizg in v skupnih pakiranjih po 3 x 10 in 9 x 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Napolnjene injekcijske brizge so namenjene takojšnji uporabi. Za navodilo za uporabo glejte poglavje 4.2. Uporabite le prozorno, brezbarvno do blede rumeno raztopino.

Napolnjene injekcijske brizge so na voljo z ali brez avtomatskega varnostnega sistema. Navodila za rokovanje so na voljo v navodilu za uporabo.

Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Letališka cesta 29A

1000 Ljubljana
Slovenija
Tel.: 01/560 48 00
Fax: 01/560 48 46

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/02469/001-174

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.11.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 18.06.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.09.2021