

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 9.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 12.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 15.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml vsebuje 20 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 2.000 anti-Xa i.e.) v 0,2 ml raztopine za injiciranje
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml vsebuje 40 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 4.000 anti-Xa i.e.) v 0,4 ml raztopine za injiciranje
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml vsebuje 60 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 6.000 anti-Xa i.e.) v 0,6 ml raztopine za injiciranje
Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml vsebuje 80 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 8.000 anti-Xa i.e.) v 0,8 ml raztopine za injiciranje
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml vsebuje 100 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 10.000 anti-Xa i.e.) v 1,0 ml raztopine za injiciranje
Clexane 9.000 anti-Xa i.e./0,6 ml vsebuje 90 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 9.000 anti-Xa i.e.) v 0,6 ml raztopine za injiciranje
Clexane 12.000 anti-Xa i.e./0,8 ml vsebuje 120 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 12.000 anti-Xa i.e.) v 0,8 ml raztopine za injiciranje
Clexane 15.000 anti-Xa i.e./1 ml vsebuje 150 mg natrijevega enoksaparinata (kar ustreza 15.000 anti-Xa i.e.) v 1 ml raztopine za injiciranje

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Prozorna, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje trombembolij venskega izvora pri operacijah z zmernim ali velikim tveganjem.

Preprečevanje venske trombembolije pri nekirurških bolnikih, priklenjenih na posteljo zaradi akutne bolezni vključno s srčnim popuščanjem (III. ali IV. razred po NYHA), akutno respiratorno insuficienco in epizodami akutne okužbe ali akutne revmatične bolezni oziroma akutnega poslabšanja kronične revmatične bolezni v povezavi z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za vensko trombembolijo.

Zdravljenje venske trombembolije, ki se kaže z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo ali obema.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.

Preprečevanje nastanka trombov v zunajtelesnem krvnem obtoku med hemodializo.

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:

Preprečevanje venske trombembolije v kirurgiji:

Pri bolnikih z majhnim do zmernim tveganjem za vensko trombembolijo je priporočeni odmerek 20 mg (2.000 anti-Xa i.e.) enkrat na dan od 7 do 10 dni oz. dokler se tveganje za trombembolijo ne zmanjša. Pri bolnikih, ki imajo operacijo, je treba začetni odmerek uporabiti približno 2 uri pred posegom.

Pri bolnikih z velikim tveganjem, npr. pri ortopedskih operacijah, mora biti odmerek 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) na dan, začetni odmerek pa je treba uporabiti približno 12 ur pred posegom.

Ugotovljeno je, da po zamenjavi kolka koristi 4- do 5- tedenska preventiva z injekcijo 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) natrijevega enoksaparinata na dan.

Vendar relativno tveganje, povezano s temi zdravljenji, še ni bilo ocenjeno.

Preprečevanje venske trombembolije pri ležečih internističnih bolnikih:

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) enkrat na dan s subkutano injekcijo. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom je treba predpisati vsaj za 6 dni in ga nadaljevati, dokler ni bolnik povsem gibljiv, največ pa 14 dni.

Zdravljenje venske trombembolije s pljučno embolijo ali brez nje:

Zdravilo Clexane je treba aplicirati subkutano v enkratni dnevni injekciji 1,5 mg/kg (150 anti-Xa i.e./kg) ali v dveh dnevni injkcijah po 1,0 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) v časovnem presledku 12 ur.

Pri bolnikih s tromboemboličnimi motnjami z zapleti je priporočeni odmerek 1mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) dvakrat dnevno.

Povprečno trajanje zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je običajno 10 dni. Po ustreznem času uvedemo peroralno antikoagulantno zdravljenje. Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljujemo, dokler po peroralni antikoagulantni terapiji ne dosežemo terapevtskega antikoagulantnega učinka (INR 2 do 3).

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) na 12 ur v subkutani injekciji, hkrati z acetilsalicilno kislino peroralno (100 do 325 mg enkrat na dan).

Zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom je treba tem bolnikom predpisati za vsaj 2 dni in ga nadaljevati do klinične stabilizacije. Običajno traja zdravljenje od 2 do 8 dni.

Preprečevanje nastanka krvnih strdkov zunaj telesa med hemodializo:

Odmerek, ki ustreza 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg), apliciran v arterijsko linijo na začetku dialize, ponavadi zadošča za 4-urno dializo. Če se pojavijo fibrinski obročki, npr. po dializi, ki traja dlje kot normalno, je mogoče uporabiti dodaten odmerek od 0,5 do 1 mg/kg (50 do 100 anti-Xa i.e./kg).

Bolnikom, ki jih krvavitev zelo ogroža, je treba odmerek zmanjšati na 0,5 mg/kg (50 anti-Xa i.e./kg) pri dvojnem žilnem dostopu oz. na 0,75 mg/kg (75 anti-Xa i.e./kg) pri enojnem žilnem dostopu.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI):

Priporočeni odmerek natrijevega enoksaparinata je en 30-mg (3.000 anti-Xa i.e.) bolus intravensko in obenem odmerek 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano; sledi 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano na 12 ur (največ 100 mg (10.000 anti-Xa i.e.) za prva dva odmerka, nato največ 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) za preostale odmerke). Za odmerjanje pri bolnikih, starih ≥ 75 let, glejte poglavje 4.2). 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. Takoj ko je ugotovljen STEMI, morajo vsi bolniki dobiti acetilsalicilno kislino (ASK) in jo prejemati vzdrževalno (od 75 do 325 mg enkrat na dan), če ni kontraindicirana.

Priporočeno trajanje zdravljenja z natrijevim enoksaparinatom je 8 dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar se zgodi prej.

Bolniki, zdravljeni s perkutano koronarno intervencijo (PKI): Če je bil zadnji subkutani odmerek natrijevega enoksaparinata uporabljen manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, dodatno odmerjanje ni potrebno. Če je bil zadnji subkutani odmerek uporabljen več kot 8 ur pred balonskim širjenjem, je treba aplicirati intravenski bolus 0,3 mg/kg (30 anti-Xa i.e./kg) natrijevega enoksaparinata.

Posebne skupine bolnikov

Starejši:

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI):

Pri starejših bolnikih (≥ 75 let) za zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST ne uporabljajte uvodnega intravenskega bolusa. Odmerjanje začnite z odmerkom 0,75 mg/kg (75 anti-Xa i.e./kg) subkutano na 12 ur (največ 75 mg (7.500 anti-Xa i.e.) za prva dva odmerka, nato največ 0,75 mg/kg (75 anti-Xa i.e./kg) za preostale odmerke).

Ostale indikacije:

Odmerjanja pri starejših (≥ 75 let) ni treba prilagoditi, če nimajo okvarjenega delovanja ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih mlajših od 18 let ni ugotovljena.

Okvara ledvic:

(glejte poglavje 4.4 ter poglavje 5.2).

Huda okvara ledvic:

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,50 ml/s)) je treba odmerek prilagoditi v skladu s spodnjo tabelo, ker je izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu pri tej populaciji bolnikov občutno večja:

Prilagoditve odmerjanja za območje terapevtskih odmerkov:

Standardno odmerjanje	Huda okvara ledvic
1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) s.c. dvakrat na dan	1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) s.c. enkrat na dan
1,5 mg/kg (150 anti-Xa i.e./kg) s.c. enkrat na dan	1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) s.c. enkrat na dan
enkraten 30-mg (3.000 anti-Xa i.e.) bolus intravensko in obenem odmerek 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano, nato 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano dvakrat na dan	enkraten 30-mg bolus (3.000 anti-Xa i.e.) intravensko in obenem odmerek 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano, nato 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano enkrat na dan
Starejši bolniki ≥ 75 let (samo za indikacijo akutni STEMI)	

0,75 mg/kg (75 anti-Xa i.e./kg) subkutano dvakrat na dan brez uvodnega bolusa	1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano enkrat na dan brez uvodnega bolusa
---	--

Prilagoditve odmerjanja za območje profilaktičnih odmerkov:

Standardno odmerjanje	Huda okvara ledvic
40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) s.c. enkrat na dan	20 mg (2.000 anti-Xa i.e) s.c. enkrat na dan
20 mg (2.000 anti-Xa i.e.) s.c. enkrat na dan	20 mg (2.000 anti-Xa i.e) s.c. enkrat na dan

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 (0,50-0,83 ml/s) in blago (očistek kreatinina 50–80 ml/min (0,83-1,33 ml/s) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter:

Kliničnih študij ni, zato je potrebna previdnost.

Telesna masa:

Pri debelih bolnikih (BMI večji od 30 kg/m²) in bolnikih z majhno telesno maso odmerjanja ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4 ter poglavje 5.2).

Način uporabe:

Subkutano injiciranje:

Natrijev enoksaparinat se v subkutani injekciji uporablja za preprečevanje venske tromboembolije, zdravljenje globoke venske tromboze, zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q ter za zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST.

Intravensko bolusno injiciranje:

Pri akutnem miokardnem infarktu z dvigom spojnice ST je treba zdravljenje začeti z eno intravensko bolusno injekcijo, ki ji neposredno sledi subkutana injekcija.

Injiciranje v arterijsko linijo:

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

Zdravila ne smete aplicirati intramuskularno.

Napolnjena injekcijska brizga je pripravljena za takojšnjo uporabo. Pri uporabi večodmernih vial je za zagotovitev odvzema ustrezne količine zdravila priporočljivo uporabiti tuberkulinsko ali drugo enakovredno brizgo.

Način subkutanega injiciranja:

Natrijev enoksaparinat je treba aplicirati z globoko subkutano injekcijo, medtem ko bolnik leži. Kadar uporabljate napolnjene brizge, pred vbizgavanjem iz brizge ne odstranjujte zračnega mehurčka, da ne bi zaradi iztekanja zmanjšali odmerka zdravila. Aplicirati je treba izmenično levo in desno v anterolateralni ali posterolateralni predel trebušne stene. V kožno gubo, ki jo držite med palcem in kazalcem, navpično zabodite celotno dolžino igle. Kožne gube ne smete izpustiti, dokler injiciranje ni končano. Mesta injiciranja po aplikaciji ne masirajte.

Način intravenskega (bolusnega) injiciranja - samo za indikacijo akutni STEMI:

Za intravensko injiciranje morate uporabiti večodmerno vialo. Natrijev enoksaparinat morate aplicirati po intravenski liniji. Ne smete ga mešati ali uporabiti sočasno z drugimi zdravili. Da preprečite možno mešanje natrijevega enoksaparinata z drugimi zdravili, morate intravenski dostop sprati z zadostno količino fiziološke raztopine ali raztopine glukoze, in sicer pred aplikacijo intravenskega bolusa natrijevega enoksaparinata in po njej, da boste nastavek očistili zdravila. Natrijev enoksaparinat lahko varno aplicirate s fiziološko raztopino (raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml) ali raztopino glukoze 50 mg/ml v vodi.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate ali druge nizkomolekularne heparine ali katerokoli pomožno snov.
- pri večjih krvavitvah in stanjih z velikim tveganjem nenadzorovane krvavitve, vključno z nedavno prebolelo hemoragično kapjo (hujše motnje strjevanja krvi, aktivni ulkus na želodcu ali dvanajstniku, možganska kap (razen, če je posledica sistemskih embolov), drugi bolniki z večjim tveganjem za krvavitve).
- z akutnim bakterijskim endokarditisom.
- s trombocitopenijo (pri bolnikih s pozitivnim testom agregacije *in vitro* v prisotnosti enoksaparina).

Pri bolnikih, ki heparina ne dobivajo profilaktično, temveč terapevtsko, je pri elektivnih kirurških posegih kontraindicirana lokalna in/ali regionalna anestezija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno:

Različnih nizkomolekulnih heparinov ne smemo uporabljati izmenično, ker so izdelani po različnih postopkih in imajo različno molekulsko maso, specifično aktivnost anti-Xa, enote in odmerjanje, zato imajo tudi različne farmakokinetične lastnosti in biološko delovanje (npr. protitrombinsko delovanje in medsebojno delovanje s trombociti). Pri njihovi uporabi moramo biti posebej pozorni in se ravnati po specifičnih navodilih za posamične pripravke.

Trombocitopenija izzvana s heparinom:

Natrijev enoksaparinat morate skrajno previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s heparinom izzvano trombocitopenijo s trombozo ali brez nje.

Tudi pri nizkomolekularnih heparinih obstaja tveganje za trombocitopenijo, izzvano s heparinom in posredovano s protitelesi, zato je pred terapijo s temi zdravili in pred njo priporočljivo redno nadziranje števila trombocitov. Če se pojavi trombocitopenija, se to ponavadi zgodi med 5. in 21. dnem po začetku zdravljenja. Če se število trombocitov bistveno zmanjša (za 30 do 50 % začetne vrednosti), morate terapijo nemudoma prekiniti in uvesti drugačno zdravljenje.

Krvavitev:

Tako kot pri drugih antikoagulansih se lahko med zdravljenjem z natrijevim enoksaparinatom pojavi krvavitev (glejte poglavje 4.5). Poiskati je treba izvor krvavitve in uvesti ustrezno zdravljenje.

Tako kot druge antikoagulanse je treba tudi enoksaparin uporabljati previdno, kadar obstaja večja možnost za krvavitve, npr. pri okvarjeni hemostazi, anamnezi peptičnega ulkusa, nedavni ishemični možganski kapi, neurejeni hudi arterijski hipertenziji, diabetični retinopatiji, nedavni nevrološki ali očesni operaciji, ali ob sočasni uporabi zdravil, ki izzovejo hemostazo (glejte poglavje 4.5).

Spinalna / epiduralna anestezija:

Tako kot pri drugih antikoagulantih so med sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in spinalne/epiduralne anestezije ali lumbalne punkcije opisani intraspinalni hematomi, ki so povzročili dolgotrajno ali stalno paralizo. Ti dogodki so redki, če je natrijev enoksaparinat uporabljen v odmerku 40 mg (4.000 i.e.) enkrat na dan ali manjšem. Tveganje je večje pri večjih odmerkih natrijevega enoksaparinata, med pooperacijsko uporabo stalnih katetrov ali med sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na hemostazo, npr. nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Kaže, da tveganje poveča tudi travmatska ali ponavljajoča se nevraksialna punkcija.

Da bi zmanjšali tveganje za krvavitve, ki spremlja sočasno uporabo natrijevega enoksaparinata in epiduralne anestezije/analgezije, morate upoštevati farmakokinetične značilnosti zdravila (glejte poglavje 5.2). Kateter je najbolje namestiti oz. odstraniti pred dajanjem natrijevega enoksaparinata, sicer pa takrat, ko je antikoagulacijski učinek natrijevega enoksaparinata šibek.

Namestitev ali odstranitev katetra je treba odložiti za 10 do 12 ur po uporabi profilaktičnih odmerkov natrijevega enoksaparinata za globoko vensko trombozo. Pri bolnikih, ki dobivajo velike odmerke natrijevega enoksaparinata (1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg)) dvakrat na dan ali 1,5 mg/kg (150 anti-Xa i.e./kg) enkrat na dan, mora biti odlog daljši (24 ur). Naslednjega odmerka natrijevega enoksaparinata ne smete dati prej kot 2 uri po odstranitvi katetra.

Če se zdravnik odloči, da bo uporabil antikoagulacijsko terapijo v okviru epiduralne/spinalne anestezije, sta potrebna skrajna pozornost in pogosto nadziranje, da bi odkrili morebitne znake in simptome nevrološke okvare, npr. bolečino v srednji črti hrbta, senzorične ali motorične izpade (omrtvelost ali šibkost spodnjih udov) ter moteno delovanje črevesa in/ali mehurja. Bolnikom je treba naročiti, naj medicinski sestre ali zdravniku nemudoma povedo, če se jim pojavi kateri od naštetih znakov ali simptomov. Če obstaja sum na znake ali simptome spinalnega hematoma, je treba začeti nujno diagnostiko in zdravljenje, vključno z dekompresijo hrbtenjače.

Postopki za perkutano koronarno revaskularizacijo:

Za zmanjšanje nevarnosti krvavitve po žilnih posegih med zdravljenjem nestabilne angine pectoris, miokardnega infarkta brez zobca Q in akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST morate natančno upoštevati priporočene intervale med odmerki natrijevega enoksaparinata. Po PKI je pomembno, da dosežete hemostazo na mestu punkcije. Če uporabite zaporni pripomoček, lahko tulec odstranite nemudoma. Če uporabite ročno kompresijo, morate ovojnico odstraniti 6 ur po zadnji intravenski/subkutani injekciji natrijevega enoksaparinata.

Če je treba zdravljenje z natrijevim enoksaparinatom nadaljevati, naslednjega predvidenega odmerka ne uporabite prej kot 6 do 8 ur po odstranitvi tulca. Mesto posega je treba nadzirati, da bi odkrili znake krvavitve ali nastanka hematoma.

Pri nekaterih bolnikih s pljučno embolijo (npr. tistih, ki so hemodinamsko zelo nestabilni) utegnejo biti indicirani drugi načini zdravljenja, npr. tromboliza ali operacija.

Nosečnice z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami:

Uporaba natrijevega enoksaparinata za tromboprofilakso pri nosečnicah z mehaničnimi protetičnimi srčnimi zaklopkami ni ustrezno raziskana (glejte poglavje 4.6). V pomarketiškem obdobju so 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 lahko bolj ogroža trombembolija (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske preiskave in nadziranje:

Po večjih odmerkih se lahko podaljšata aPTČ (aktivirani parcialni tromboplastinski čas) in AČS (aktivirani čas strjevanja). Podaljšanje aPTČ in AČS ne korelirata linearno z večanjem antitrombotičnega delovanja natrijevega enoksaparinata, zato sta neprimerna in nezanesljiva za spremljanje delovanja natrijevega enoksaparinata.

Ocena tveganja in klinično nadziranje sta najboljša napovednika tveganja za morebitno krvavitev. Rutinske kontrole aktivnosti anti-Xa ponavadi niso potrebne. Vendar lahko kontrole aktivnosti anti-Xa pridejo v poštev pri bolnikih, zdravljenih z NMH, ki imajo bodisi večje tveganje za krvavitev (npr. bolniki z okvaro ledvic, starejši bolniki ali bolniki s skrajnostmi telesne mase) bodisi aktivno krvavijo.

Umetne srčne zaklopke:

Ustrezni študij za oceno varnosti in učinkovitosti natrijevega enoksaparinata za preprečevanje tromboze na zaklopkah pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ni bilo. Profilaktični odmerki enoksaparina pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami ne zadoščajo za preprečitev tromboze na zaklopkah. Možnost za oceno teh primerov omejujejo moteči dejavniki, med drugim osnovna bolezen in nezadostni klinični podatki. Opisani so terapevtski neuspehi pri nosečnicah z umetnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale polne antikoagulacijske odmerke (glejte poglavje 4.6). Natrijevega enoksaparinata v ta namen ni priporočljivo uporabljati.

Krvavitev pri starejših:

Pri starejših (≥ 75 let) 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. Priporočljivo je natančno klinično nadziranje (glejte poglavje 4.2 ter poglavje 5.2).

Okvara ledvic:

Bolniki z okvaro ledvic so bolj izpostavljeni natrijevemu enoksaparinatu, kar povečuje tveganje za krvavitev. Ker so bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,50 ml/s) pomembno bolj izpostavljeni enoksaparinu, je priporočljivo prilagoditi odmerke v območju terapevtskega in profilaktičnega odmerjanja. Čeprav pri bolnikih z zmerno (očistek kreatinina 30–50 ml/min (0,50 – 0,83 ml/s)) in blago (očistek kreatinina 50–80 ml/min (0,83 – 1,33 ml/s)) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, je priporočljivo natančno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.2 ter poglavje 5.2).

Majhna telesna masa:

Pri ženskah z majhno telesno maso (< 45 kg) in moških z majhno telesno maso (< 57 kg) so v območju profilaktičnih odmerkov (neprilagojenih za maso) opazili večjo izpostavljenost enoksaparinu, kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato je priporočljivo natančno klinično nadziranje teh bolnikov (glejte poglavje 5.2).

Hiperkaliemija

Heparin lahko zavre izločanje aldosterona iz nadledvičnih žlez. Zaradi tega se lahko pojavi hiperkaliemija, zlasti npr. pri bolnikih z diabetesom mellitusom, kronično odpovedjo ledvic, obstoječo metabolično acidozo, zvišanjem kalija v plazmi ali ob jemanju zdravil, ki ohranjajo kalij. Kaže, da se tveganje za hiperkaliemijo poveča s trajanjem terapije, a je ponavadi reverzibilno. Pri ogroženih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja s heparinom izmeriti kalij v plazmi in ga nato redno kontrolirati, zlasti če zdravljenje traja več kot približno 7 dni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pred začetkom zdravljenja z enoksaparinom je priporočljivo ukiniti zdravila, ki vplivajo na hemostazo, če niso nujna (glejte poglavje 4.2):

- sistemske salicilate, acetilsalicilno kislino, nesteroidna protivnetna zdravila (vključno s ketorolakom), dekstran 40, tiklopidin in klopidoogrel,
- sistemske glukokortikoide,

- trombolitike in antikoagulanse,
- druge antitrombotike vključno z antagonisti glikoproteina IIb/IIIa,
- zdravila, ki ohranjajo kalij (glejte poglavje 4.4).

Če se kombiniranemu zdravljenju ni mogoče izogniti, se mora natrijev enoksaparinat uporabljati ob natančnem kliničnem in laboratorijskem spremljanju.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Študije na živalih niso pokazale fetotoksičnih ali teratogenih učinkov. Pri brejih podganah ³⁵S-enoksaparin le minimalno prehaja prek placente do ploda.

Pri ljudeh ni dokazov, da bi natrijev enoksaparinat v drugem trimesečju nosečnosti prestopal placentno pregrado. O uporabi v prvem ali tretjem trimesečju ni podatkov.

Ker pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij in ker študije na živalih nimajo vedno napovedne vrednosti za odziv pri človeku, tega zdravila pri nosečnicah ne smete uporabljati, razen če ni na voljo nobene druge varnejše terapije.

Umetne srčne zaklopke:

V južnoafriški klinični študiji nosečnic z umetnimi srčnimi zaklopkami, ki so dobivale natrijev enoksaparinat (1 mg/kg (100 anti-Xa i.e/kg) dvakrat na dan) za preprečitev tromboze na zaklopkah, so se pri dveh ženskah pojavili krvni strdki, ki so povzročili zamašitev zaklopke ter smrt. Ker v teh okoliščinah ni jasnih informacij o odmerjanju, učinkovitosti in varnosti, natrijevega enoksaparinata ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah z umetnimi srčnimi zaklopkami.

Dojenje:

Pri doječih podganah je koncentracija ³⁵S-enoksaparina in njegovih označenih presnovkov v mleku zelo majhna.

Ni znano, ali se nespremenjeni natrijev enoksaparinat pri človeku izloča v materinem mleku. Peroralna absorpcija natrijevega enoksaparinata ni verjetna. Kljub temu je treba doječim materam, ki dobivajo enoksaparin, zaradi previdnosti svetovati, naj ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Natrijev enoksaparinat ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Krvavitev:

Tako kot pri drugih antikoagulansih se lahko med zdravljenjem z natrijevim enoksaparinatom pojavi krvavitev, če so prisotni dejavniki tveganja, npr.: organske lezije, nagnjene h krvavitvi, ali uporaba zdravil, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavje 4.5). Poiskati je treba izvor krvavitve in uvesti ustrezno zdravljenje.

Opisane so bile močne krvavitve, vključno z retroperitonealno in intrakranialno, ki so bile v redkih primerih smrtno.

Opisani so zelo redki primeri intraspinalnih hematomov med sočasno uporabo enoksaparina ter spinalne/epiduralne anestezije, lumbalne punkcije in pooperacijskih stalnih katetrov. Ti dogodki so povzročili različno stopnjo nevroloških okvar, vključno z dolgotrajno ali stalno paralizo (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija:

V prvih dneh zdravljenja so poročali o blagi, prehodni asimptomatski trombocitopeniji. Redko je bila opisana imunsko-alergijska trombocitopenija s trombozo ali brez nje. V nekaterih primerih je bila komplikacija tromboze infarkt organa ali ishemija uda.

Lokalne reakcije:

Po subkutanem injiciranju enoksaparina se lahko pojavijo bolečine, hematomi in blago lokalno draženje. Redko so na mestu injiciranja opazili trde vnetne vozličke, ki niso cistični skupki enoksaparina. Ti po nekaj dnevih izginejo in zdravljenja zaradi njih ne bi smeli prekiniti.

V izjemnih primerih je bila med uporabo heparinov in nizkomolekularnih heparinov opisana nekroza kože ki se običajno pojavi na mestu injiciranja. Pred temi pojavi ponavadi nastanejo purpura ali eritematozni plaki, ki so infiltrirani in bolijo. Uporabo enoksaparina je treba prekiniti.

Drugo:

Pojavijo se lahko kožne (bulozne erupcije) ali sistemske alergijske reakcije vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, ki pa so redke. V nekaterih primerih utegne biti potrebna prekinitev zdravljenja.

Opisano je asimptomatsko in reverzibilno povečanje števila trombocitov in zvišanje jetrnih encimov.

Dolgotrajno terapijo s heparinom so povezovali s tveganjem za osteoporozo. Čeprav tega niso opažali z enoksaparinom, tveganja za osteoporozo ni mogoče izključiti.

Pri uporabi heparinov in nizko molekularnih heparinov so poročali o primerih hiperkaliemije. Heparinska zdravila lahko povzročijo hipoadosteronizem s posledičnim zvišanjem kalija v plazmi. Redko se lahko pojavi klinično pomembna hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in diabetesom mellitusom (glejte poglavje 4.4).

Redko je bila opisana tromboza na zaklopkah pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami, ponavadi v primerih nezadostnega odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje**Znaki in resnost**

Peroralno aplicirani enoksaparin se slabo absorbira in celo veliki peroralni odmerki nimajo resnih posledic. To je mogoče preveriti s plazemskimi testi aktivnosti anti-Xa in anti-IIa.

Naključno preveliko odmerjanje po parenteralni uporabi lahko povzroči hemoragične zaplete.

Antidot in zdravljenje

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, naj bi 1 mg protamina nevtraliziral antikoagulantni učinek 1 mg (100 anti-Xa i.e.) 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 1 mg (100 anti-Xa i.e.) 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

Splošno:

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina. Oznaka ATC: B01A B05 (pripravki za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov).

Enoksaparin je nizkomolekularni heparin z antitrombotičnim delovanjem, ki ima srednjo molekulsko maso približno 4.500 daltonov.

Zdravilna učinkovina je natrijeva sol. Porazdelitev molekulske mase je:

< 2000 daltonov	≤ 20 %
od 2000 do 8000 daltonov	≥ 68 %
> 8000 daltonov	≤ 18 %

Natrijev enoksaparinat pridobivajo z alkalno depolimerizacijo heparinovega benzilestra pridobljenega iz črevesne sluznice svinj. Za njegovo zgradbo sta značilni skupina 2-O-sulfo-4-ene-piranozuronske kisline na nereducirajočem koncu ter 2-N,6-O-disulfo-D-glukozamina na reducirajočem koncu verige.

Približno 20 % (od 15 do 25 %) strukture enoksaparina vsebuje na reducirajočem koncu polisaharidne verige 1,6-anhidroderivat.

V prečiščenem sistemu *in vitro* ima natrijev enoksaparinat veliko aktivnost anti-Xa (približno 100 anti-Xa i.e./mg) in majhno aktivnost anti-IIa ali antitrombinsko aktivnost (približno 28 anti-Xa i.e./mg). Pri zdravih prostovoljcih raziskani farmakodinamični parametri so bili v koncentracijah od 100 do 200 mg/ml primerljivi.

Zdravljenje nestabilne angine pectoris in miokardnega infarkta brez zobca Q:

V veliki multicentrični raziskavi so 3.171 bolnikov, ki so bili v raziskavo sprejeti v akutni fazi nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta z normalnim valom Q naključno razvrstili v skupini, od katerih je ena sočasno z acetilsalicilno kislino (ASK) (100 do 325 mg 1-krat na dan) prejela bodisi podkožne odmerke natrijevega enoksaparinata po 1 mg (100 anti-Xa i.e) vsakih 12 ur bodisi intravenski nefrakcionirani heparin v prilagojenem odmerku glede na aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTČ). Bolniki se se bolnišnično zdravili najmanj 2 dni in največ 8 dni, in sicer dokler se klinično stanje ni stabiliziralo, ni bila izvedena revaskularizacija ali bolnik ni bil odpuščen iz bolnišnice. Obdobje spremljanja je trajalo 30 dni. Natrijev enoksaparinat je v primerjavi s heparinom pomembno zmanjšal pogostnost ponovnih napadov angine pectoris, miokardnega infarkta in smrtnega izida. Relativno tveganje je bilo 14. dan manjše za 16,2% in se v 30-dnevnem obdobju ni povečalo. Poleg tega so v skupini, ki je prejela natrijev enoksaparinat, pri manjšem številu bolnikov opravljali revaskularizacijo s perkutano transluminalno koronarno angioplastiko (PTCA) ali vsaditvijo obkoda koronarne arterije (CABG) (15,8 % zmanjšanje relativnega tveganja 30. dan).

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI):

V veliki multicentrični študiji so 20.479 bolnikov s STEMI, primernih za fibrinolitično terapijo, randomizirali bodisi na natrijev enoksaparinat v posamičnem 30-mg (30.000 anti-Xa i.e.) bolusu intravensko in obenem 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e/kg) subkutano, čemur je sledilo injiciranje 1,0 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano na 12 ur, bodisi na nefrakcionirani heparin intravensko glede na aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTČ) za 48 ur. Vsi bolniki so poleg tega vsaj 30 dni dobivali tudi acetilsalicilno kislino. Odmerjanje enoksaparina je bilo prilagojeno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in starejših bolnikih (starih vsaj 75 let). Subkutane injekcije enoksaparina so dobivali osem dni ali do odpusta iz bolnišnice, kar se je zgodilo prej.

4.716 bolnikom ki so dobili antitrombotično podporo s slepljenim raziskovanim zdravilom so naredili perkutano koronarno intervencijo. Zato je morala biti za bolnike na enoksaparinu PKI narejena na enoksaparinu (brez menjave) in po shemi, oblikovani v predhodnih študijah – t.j. brez dodatnega

odmerjanja, če je bila zadnja subkutana aplikacija manj kot 8 ur pred balonskim širjenjem, in bolus 0,3 mg/kg (30 anti-Xa i.e./kg) enoksaparina intravensko, če je bila zadnja subkutana aplikacija več kot 8 ur pred balonskim širjenjem.

Natrijev enoksaparinat je v primerjavi z nefrakcioniranim heparinom značilno zmanjšal incidenco smrti kot sestavljenega končnega cilja, ki je vključeval smrt zaradi kateregakoli vzroka ali ponovnega miokardnega infarkta v prvih 30 dneh po randomizaciji [9,9 odstotka v skupini z enoksaparinom in 12,0 odstotkov v skupini z nefrakcioniranim heparinom] s 17-odstotnim zmanjšanjem relativnega tveganja ($p < 0,001$).

Koristi zdravljenja z enoksaparinom, 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 enoksaparina na primarno končno točko je bil konsistenten po vseh ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, mestom infarkta, anamnezo diabetesa, anamnezo predhodnega miokardnega infarkta, vrsto uporabljenega fibrinolitika in časom do zdravljenja z raziskovanim zdravilom.

Enoksaparin 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 zmanjšanje relativnega tveganja) ali so bili zdravljeni konzervativno (15-odstotno zmanjšanje relativnega tveganja, $p = 0,27$ za interakcijo).

Delež smrti, ponovnega miokardnega infarkta ali ICH (mera neto klinične koristi) kot sestavljenega končnega cilja v 30 dneh je bil v skupini z enoksaparinom značilno manjši (10,1 %) kot v skupini s heparinom (12,2 %) ($p < 0,0001$), kar pomeni 17 % zmanjšanje relativnega tveganja v prid zdravljenja z enoksaparinom.

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 posamični in ponavljajoči se subkutani uporabi ter po posamični intravenski uporabi.

Farmakokinetična aktivnost anti-Xa in anti-II je bila kvantitativno določena z validiranimi amidolitičnima metodama s specifičnimi substrati in enoksaparinskim standardom, kalibriranim v primerjavi z mednarodnim standardom za nizkomolekularne heparine (NIBSC).

Biološka uporabnost in absorpcija:

Po subkutani injekciji je biološka uporabnost natrijevega enoksaparinata, določena na podlagi aktivnosti Xa, skoraj 100-odstotna. Injicirani volumen in koncentracija odmerka v območju 100-200 mg/ml ne vplivata na farmakokinetične parametre zdravih prostovoljcev.

Povprečna največja aktivnost anti-Xa v plazmi se pojavi 3 do 5 ur po subkutani injekciji. Znaša približno 0,2, 0,4 oz. 1,0 in 1,3 anti-Xa i.e./ml po enkratnem subkutanem vnosu odmerkov po 20 mg (2.000 anti-Xa i.e.), 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) oz. 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) in 1,5 mg/kg (150 anti-Xa i.e./kg).

Terapija s 30-mg (3.000 anti-Xa i.e.) bolusom intravensko, ki mu je neposredno sledila uporaba 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) subkutano na 12 ur, je zagotovila uvodno najvišjo koncentracijo anti-Xa 1,16 i.e./ml ($n = 16$) in povprečno izpostavljenost, ki ustreza 88 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo drugi dan zdravljenja.

Kaže, da je farmakokinetika enoksaparina v priporočenem odmernem območju linearna. Intraindividualna in interindividualna variabilnost sta majhni. Po večkratni subkutani aplikaciji 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) oz. 1,5 mg/kg (150 anti-Xa i.e./kg) enkrat na dan pri zdravih prostovoljcih je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo 2. dan, povprečno razmerje izpostavljenosti pa je okoli 15 % večje kot po posamičnem odmerku. Farmakokinetika po posamičnem odmerku dobro napove raven aktivnosti enoksaparina v stanju dinamičnega ravnovesja. Po večkratni subkutani uporabi 1 mg/kg (100 anti-Xa i.e./kg) dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo od 3. do 4. dne. Povprečna izpostavljenost je okoli 65 % večja kot po posamičnem odmerku, povprečna največja raven je okoli 1,2 anti-Xa i.e./ml in povprečna najnižja raven okoli 0,52 anti-Xa i.e./ml. Glede na farmakokinetiko natrijevega enoksaparinata je ta razlika v ravnovesnem stanju pričakovana in je v terapevtskem območju.

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

Porazdelitev:

Volumen porazdelitve aktivnosti anti-Xa je pri natrijevem enoksaparinatu približno 5 l in je blizu volumnu krvi.

Izločanje in presnova:

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

Kaže, da je izločanje monofazno; po uporabi posamičnega odmerka je razpolovni čas okoli 4 ure in sega do okoli 7 ur po večkratni uporabi.

Natrijev enoksaparinat se primarno presnavlja v jetrih z desulfoniranjem in/ali depolimerizacijo do fragmentov z nizko molekulsko maso z zelo zmanjšano biološko močjo. Ledvični očistek aktivnih fragmentov predstavlja približno 10% vnešenega odmerka, skupno ledvično izločanje aktivnega in ne aktivnih fragmentov pa 40% odmerka.

Značilnosti v posebnih populacijah:

Starejši (≥75 let)

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 eliminacija natrijevega enoksaparinata pri starejših bolnikih lahko upočasnjena (glejte poglavje 4.4, poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

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 v stanju dinamičnega ravnovesja mejno povečana pri blagi (očistek kreatinina 50–80 ml/min (0,83 – 1,33 ml/s)) in zmerni (očistek kreatinina 30–50 ml/min (0,50 – 0,83 ml/s)) okvari ledvic po večkratni subkutani uporabi 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) enkrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,50 ml/s)) se je AUC v stanju dinamičnega ravnovesja bistveno zmanjšala, povprečno za 65 % po večkratni subkutani uporabi odmerkov 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) enkrat na dan (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.2).

Telesna masa

Po večkratni subkutani uporabi 1,5 mg/kg (150 anti-Xa i.e./kg) enkrat na dan je povprečna AUC aktivnosti anti-Xa v stanju dinamičnega ravnovesja mejno večja pri adipoznih prostovoljcih (ITM

30–48 kg/m²) kot pri neadipoznih kontrolnih osebah; A_{max} ni povečan. Pri adipoznih osebah je za telesno maso korigirani očistek po subkutani uporabi manjši.

Če so uporabili odmerjanje, ki ni bilo korigirano za telesno maso, so po posamičnem subkutanem odmerku 40 mg (4.000 anti-Xa i.e.) 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).

Hemodializa

V eni študiji so po uporabi posamičnega intravenskega odmerka 0,25 mg/kg (25 anti-Xa i.e./kg) ali 0,50 mg/kg (50 anti-Xa i.e./kg) ugotovili podobno hitrost izločanja, a dvakrat večjo AUC kot v kontrolni populaciji.

Farmakokinetične interakcije:

Med sočasno uporabljenim enoksaparinom in trombolitiki niso opazili farmakokinetičnih interakcij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolgoročne študije za oceno kancerogenega potenciala enoksaparina na živalih niso bile izvedene.

Enoksaparin ni bil mutagen niti v preizkusih *in vitro*, vključno z Amesovim testom, testom nadaljnjih mutacij mišjih limfomskih celic in testom kromosomskih aberacij človeških limfocitov, niti *in vivo* v testu kromosomskih aberacij v kostnem mozgu podgan.

Enoksaparin v subkutanih odmerkih do 20 mg/kg/dan (2.000 anti-Xa i.e./kg/dan) ni vplival na plodnost ali reproduktivno zmogljivost podganjih samcev in samic. Teratološke študije so bile narejene pri brejih podganah in kunkah s subkutanimi odmerki enoksaparina do 30 mg/kg/dan (3.000 anti-Xa i.e./kg/dan). Ugotovili niso nobenih znakov teratogenih učinkov ali toksičnosti enoksaparina.

Razen antikoagulantnih učinkov enoksaparina niso ugotovili znakov neželenih učinkov niti v 13-tedenskih študijah toksičnih učinkov med subkutano uporabo 15 mg/kg/dan (1.500 anti-Xa i.e./kg/dan) pri podganah in psih, niti v 26-tedenskih študijah toksičnih učinkov med subkutano in intravensko uporabo 10 mg/kg/dan (1.000 anti-Xa i.e./kg/dan) pri podganah in opicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Subkutano injiciranje:

Zdravila Clexane ne smete mešati z drugimi injekcijami ali infuzijami.

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

Natrijev enoksaparinat lahko varno aplicirate s fiziološko raztopino (raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml) ali raztopino glukoze 50 mg/ml v vodi.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev za:

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

24 mesecev za:

Clexane 9.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 12.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 15.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge so vsebniki s posamičnim odmerkom – vse neporabljeno zdravilo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z napolnjenimi injekcijskimi brizgami iz prozornega stekla tipa I, opremljenih z injekcijsko iglo, v pakiranjih po 2 in po 10.

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 9.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 12.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 15.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana
Tel.: 01/560 48 00
Fax: 01/560 48 46

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

Pakiranje po 2 napolnjeni injekcijski brizgi:

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml: 5363-I-508/11
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml: 5363-I-510/11
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml: 5363-I-512/11
Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml: 5363-I-514/11
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml: 5363-I-516/11

Pakiranje po 10 napolnjenih injekcijskih brizg:

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml: 5363-I-509/11
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml: 5363-I-511/11
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml: 5363-I-513/11

Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml: 5363-I-515/11
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml: 5363-I-517/11
Clexane 9.000 anti-Xa i.e./0,6 ml: 5363-I-518/11
Clexane 12.000 anti-Xa i.e./0,8 ml: 5363-I-519/11
Clexane 15.000 anti-Xa i.e./1 ml: 5363-I-520/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 29.11.1999 za:

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 7.3.2011 za:

Clexane 2.000 anti-Xa i.e./0,2 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 4.000 anti-Xa i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 6.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 8.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Clexane 10.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Datum pridobitve dovoljenja za promet : 17.2.2009 za:

Clexane 9.000 anti-Xa i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:
Clexane 12.000 anti-Xa i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:
Clexane 15.000 anti-Xa i.e./1 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.6.2010