

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Clexane<sup>®</sup>, 20 mg/0,2 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Clexane<sup>®</sup>, 40 mg/0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Clexane<sup>®</sup>, 60 mg/0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Clexane<sup>®</sup>, 80 mg/0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: enoksaparin-natrijum

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivni princip leka Clexane je enoksaparin-natrijum. Enoksaparin-natrijum je biološka supstanca dobijena alkalnom depolimerizacijom heparin-benzil estra dobijenog iz svinjske intestinalne mukoze.

Jedan mililitar Clexane rastvora za injekciju sadrži 100 mg enoksaparin-natrijuma, što odgovara 10000 i.j. anti-Xa.

*Clexane, 20 mg/0,2 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 20 mg enoksaparin-natrijuma u 0,2 mL vode za injekciju (2000 i.j. anti-Xa ).

*Clexane, 40 mg/0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 40 mg enoksaparin-natrijuma u 0,4 mL vode za injekciju (4000 i.j. anti-Xa).

*Clexane, 60 mg/0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 60 mg enoksaparin-natrijuma u 0,6 mL vode za injekciju (6000 i.j. anti-Xa).

*Clexane, 80 mg/0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 80 mg enoksaparin-natrijuma u 0,8 mL vode za injekciju (8000 i.j. anti-Xa).

Rastvor za injekciju nalazi se u napunjenom injekcionom špricu.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Rastvor za injekciju je bistar, bezbojan do bledo žut rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Clexane je kod odraslih osoba indikovao za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod hirurških pacijenata umerenog i visokog rizika, posebno onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili opštim hirurškim intervencijama, uključujući onkološku hirurgiju.
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod pacijenata vezanih za postelju zbog akutnog oboljenja (uključujući srčanu insuficijenciju, respiratornu insuficijenciju, teške infekcije i reumatske bolesti) i smanjene pokretljivosti u situacijama povećanog rizika od razvoja venske tromboembolije

- terapija duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), izuzev PE koja će verovatno zahtevati trombolitičku terapiju ili operaciju
- prevenciju formiranja ugruška u ekstrakorporalnoj cirkulaciji za vreme hemodijalize.
- akutni koronarni sindrom:
  - terapija nestabilne angine i akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI), u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom.
  - terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), uključujući i pacijente koji će biti lečeni internistički ili će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI).

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

#### **Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod hirurških pacijenata umerenog i visokog rizika**

Individualni tromboembolijski rizik za svakog pacijenta može biti procenjen upotrebom validiranog modela stratifikacije rizika.

- Kod pacijenata sa umerenim rizikom od venske tromboembolije, preporučena doza enoksaparin-natrijuma je 2000 i.j. (20 mg.) jednom dnevno supkutanom injekcijom. Kod pacijenata koji se operišu, inicijalna doza od 2000 i.j. (20 mg) 2 sata pred operaciju pokazala se kao efikasna i sigurna kod operacija umerenog rizika.

Kod pacijenata umerenog rizika terapija enoksaparin-natrijumom treba da traje minimum 7-10 dana bez obzira na stanje pacijenta (npr. pokretljivost). Profilaksu treba nastaviti sve dok pacijent više nema značajno smanjenu pokretljivost.

- Kod pacijenata sa visokim rizikom od nastanka tromboembolije, preporučena doza enoksaparin natrijuma, koja se daje supkutnom injekcijom, je 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno uz inicijalnu dozu koja se primenjuje približno 12 sati pre operacije. Ukoliko postoji potreba za početkom profilaktičke primene ranije od 12 h pre operacije (npr. pacijent visokog rizika koga očekuje ortopedska operacija), poslednju injekciju enoksaparin-natrijuma treba dati najkasnije 12 h pre operacije i nastaviti sa primenom 12h nakon operacije.
- Za pacijente koji se podvrgavaju velikim ortopedskim operacijama preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 5 nedelja. Kod pacijenata sa visokim rizikom od nastanka venske tromboembolije (VTE) a koji će biti podvrgnuti onkološkim operacijama u predelu abdomena i pelvisa, preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 4 nedelje.

#### **Profilaksa venske tromboembolije kod internističkih pacijenata**

Preporučena doza enoksaparin-natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno putem supkutane injekcije. Terapija enoksaparin-natrijumom se propisuje u trajanju od najmanje 6 do 14 dana bez obzira na stepen oporavka (npr. pokretljivost). Nije utvrđena korist od terapije u trajanju dužem od 14 dana.

#### **Terapija duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE)**

Enoksaparin-natrijum se može davati supkutano bilo kao jednokratna injekcija od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) ili dva puta dnevno kao injekcija od 100 i.j./kg (1mg /kg).

Odgovarajući režim primene treba da bude odabran od strane lekara i zasnovan na individualnoj proceni, uključujući procenu tromboembolijskog rizika i rizika od nastanka krvarenja. Režim primene jednokratne injekcije od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) treba primenjivati kod pacijenata sa niskim rizikom rekurencije venske tromboembolije (VTE). Režim primene dva puta dnevno kao injekcija od 100 i.j./kg (1mg /kg) treba primeniti kod svih ostalih pacijenata, kao što su gojazni pacijenti, pacijenti sa simptomatskom PE, malignitetom, rekurentnom VTE ili proksimalnom trombozom (ilijačne vene).

Terapija enoksaparinom se obično propisuje na srednji period od 10. Terapiju oralnim anti-koagulansom treba započeti u odgovarajućem momentu (videti „Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na oralne antikoagulanse“ na kraju odeljka 4.2).

#### **Prevencija formiranja ugruška u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize**

Preporučuje se doza od 100 i.j./kg (1mg/kg) enoksaparin-natrijuma.

Kod pacijenata sa velikim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 i.j./kg (0,5mg/kg) za dvostruki vaskularni pristup ili 0,75 mg/kg (75 i.j./kg) za pojedinačni vaskularni pristup.

Enoksaparin-natrijum se uvodi arterijskom linijom na početku dijalize i primenjena doza je obično dovoljna za proceduru u trajanju do 4 sata. Ako se jave fibrinski prstenovi, kao što je moguće u procedurama koje traju duže nego uobičajeno, može se primeniti dodatna doza od 50 do 100 i.j./kg (0,5 do 1mg/kg).

Nema dostupnih podataka u vezi pacijenata koji koriste enoksaparin-natrijum kao profilaksu ili terapiju i istovremeno tokom hemodijalize.

### **Akutni koronarni sindrom: Terapija nestabilne angine i akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI)**

- Za terapiju nestabilne angine i NSTEMI preporučena je doza od 100 i.j./kg (1mg/kg) na svakih 12 sati putem supkutane injekcije, u kombinaciji sa antitrombocitnom terapijom. Terapija enoksaparin-natrijumom treba da se propisuje na period od najmanje 2 dana i da se nastavi do kliničke stabilizacije. Uobičajeno trajanje terapije je od 2 do 8 dana.

Primena acetilsalicilne kiseline se preporučuje kod svih pacijenata bez kontraindikacija kao inicijalna oralna doza od 150-300 mg (kod pacijenata koji je do tada nisu koristili) i doza održavanja od 75 do 325 mg jednom dnevno dugoročno, bez obzira na terapijsku strategiju.

- U terapiji akutnog STEMI preporučena doza enoksaparin-natrijuma je jedna i.v. bolus injekcija od 3000 i.j (30 mg) plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) supkutano, a nakon toga 100 i.j./kg (1mg/kg) supkutano na svakih 12 sati (maksimalno 10000 i.j. (100 mg) po dozi za prve dve s.c. doze). Potrebna je istovremena primena odgovarajuće antitrombocitne terapije, kao što je terapija oralnom acetilsalicilnom kiselinom (75 mg do 325 mg), ukoliko nije kontraindikovano. Preporučeno trajanje terapije enoksaparin-natrijumom je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, ukoliko hospitalizacija traje manje od 8 dana. Kada se daje u kombinaciji sa trombolitikom (fibrin-specifičnim ili fibrin nespecifičnim), enoksaparin-natrijum treba primeniti u periodu između 15 minuta pre i 30 minuta posle početka fibrinolitičke terapije.
- Za doziranje pacijenata  $\geq 75$  godina starosti, videti odeljak Starija lica.
- Za pacijente koji se podvrgavaju Perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI): ukoliko je poslednja s.c. injekcija enoksaparin-natrijuma primenjena manje od 8 sati pre balon-dilatacije, nije potrebna primena dodatnih doza. Ukoliko je poslednja s.c. injekcija enoksaparin-natrijuma primenjena više od 8 sati pre balon-dilatacije, potrebno je primeniti i.v. bolus dozu od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) enoksaparin-natrijuma.

### **Pedijatrijska populacija**

Bezbednost i efikasnost primene enoksaparin-natrijuma nije utvrđena u pedijatrijskoj populaciji.

### **Starije osobe**

Za sve indikacije izuzev STEMI, nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba, osim u slučaju oštećenja funkcije bubrega (videti u nastavku „oštećenje funkcije bubrega“ i odeljak 4.4).

Kod pacijenata starijih od  $\geq 75$  godina, prilikom terapije akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta, ne treba primenjivati inicijalnu i.v. bolus injekciju enoksaparin-natrijuma. Početi primenu sa 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) s.c. na svakih 12 sati (maksimum 7500 i.j (75 mg) po dozi za prve dve s.c.doze, a nakon toga 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) s.c. za preostale doze). Za doziranje kod pacijenata starije životne dobi sa oštećenjem funkcije bubrega videti u nastavku „oštećenjem funkcije bubrega“ i odeljak 4.4.

### **Oštećenje funkcije jetre**

Dostupni su ograničeni podaci u vezi primene kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljke 5.1 i 5.2), tako da treba pristupiti oprezno (videti odeljak 4.4).

**Oštećena funkcija bubrega** (videti odeljke 4.4 i 5.2).

- *Teška bubrežna insuficijencija*

Enoksaparin-natrijum se ne preporučuje kod pacijenata u završnom stadijumu renalne insuficijencije (klirens kreatinina  $< 15$  mL/min) zbog nedostatka podataka za ovu populaciju van prevencije tromboze u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Tabela doziranja kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina [15-30] mL/min):

<u>Indikacija</u>	<u>Režim doziranja</u>
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 i.j. (20 mg) s.c. jednom na dan
Terapija DVT i PE	100 i.j./kg (1 mg/kg) telesne mase s.c. jednom na dan
Terapija nestabilne angine i NSTEMI	100 i.j./kg (1 mg/kg) telesne mase s.c. jednom na dan
Terapija akutnog STEMI (pacijenti mlađi od 75)	1 x 3 000 i.j. (30 mg) i.v bolus plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) telesne mase s.c. i zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) telesne mase s.c. svaka 24 sata
Terapija akutnog STEMI (pacijenti stariji od 75)	Bez inicijalnog i.v. bolusa, 100 i.j./kg (1 mg/kg) telesne mase s.c. i zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) telesne mase s.c. svaka 24 sata

Preporučena prilagođavanja doze se ne odnose na primenu kod hemodijalize.

- Umerena i blaga insuficijencija bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30-50 mL/min) i blagim (klirens kreatinina 50-80 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, savetuje se pažljivo kliničko praćenje.

### **Primena**

Lek Clexane se ne sme davati intermuskularno.

Lek Clexane se primenjuje supkutanom injekcijom u prevenciji venske tromboembolijske bolesti nakon operacije, terapiji duboke venske tromboze i plućne embolije, terapiji nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI).

- Kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), terapiju treba započeti inicijalnom i.v. bolus injekcijom neposredno praćenom s.c. injekcijom
- Kod prevencije tromboze u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize, primena se vrši kroz arterijsku liniju dijaliznog kola

Napunjeni špric za jednokratnu upotrebu je spreman za neposrednu upotrebu.

### **Metoda supkutane injekcije:**

Lek Clexane treba davati pacijentu koji je u ležećem položaju, dubokom supkutanom injekcijom.

Ne treba izbacivati vazduh iz šprica pre davanja injekcije da ne bi došlo do gubitka leka.

Primena treba da bude naizmenično u levi i desni anterolateralni ili posterolateralni deo zida abdomena.

Igla se uvodi celom dužinom, vertikalno u nabor kože koji se drži između palca i kažiprsta. Nabor kože treba držati sve vreme dok se ne završi davanje injekcije. Ne trljajte mesto gde je data injekcija nakon primene.

Da bi se izbegla slučajna povreda iglom nakon injekcije, napunjeni špricevi su opremljeni automatskim sigurnosnim uređajem. Kada je klip šprica potpuno pritisnut do kraja, sigurnosni uređaj se automatski aktivira. Ovim se štiti upotrebljena igla. Napomena: Klip šprica mora biti pritisnut do kraja da bi se sigurnosni uređaj aktivirao

U slučaju da pacijent samostalno primenjuje lek, treba ga posavetovati da prati uputstva iz Uputstva za lek koje se nalazi u pakovanju leka.

### **Metoda intravenske (bolus) injekcije (samo kod indikacije akutnog STEMI)**

Kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), terapiju treba započeti inicijalnom i.v. bolus injekcijom neposredno praćenom s.c. injekcijom.

Za primenu i.v. injekcije može biti upotrebljena ili višedozna bočica ili napunjeni injekcioni špric.

Enoksaparin-natrijum treba primeniti kroz vensku liniju. Ne treba ga mešati niti primenjivati istovremeno sa drugim lekovima. Da bi se izbegla mogućnost mešanja enoksaparin-natrijuma i drugih lekova, odabrani

venski pristup treba isprati dovoljnom količinom fiziološkog rastvora ili rastvora dekstroze pre i nakon primene i.v. bolusa enoksaparin-natrijuma. Enoksaparin-natrijum je bezbedno primeniti sa normalnim fiziološkim rastvorom (0.9%) ili 5% rastvorom dekstroze u vodi.

- **Inicijalni bolus od 3000 i.j. (30 mg)**

Za inicijalni bolus od 3000 i.j. (30 mg), korišćenjem napunjenog graduisanog šprica enoksaparin-natrijuma, odbacuje se višak kako bi ostalo samo 3000 i.j. (30 mg) u špricu. Doza od 3000 i.j. (30 mg) može se zatim primeniti direktnim ubrizgavanjem u vensku liniju.

- **Dodatni bolus za PCI kada je poslednja s.c. doza primenjena pre više od 8 sati pre balon dilatacije:**

Za pacijente koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), dodatni i.v. bolus od 30 i.j./kg (0,3mg/kg) se daje ako je poslednja s.c. doza primenjena pre vise od od 8 sati pre naduvavanja balona.

Da bi se osigurala tačnost primene male zapremine koja treba da se ubrizga, preporučuje se da se lek rastvori do 300 i.j./mL (3 mg/mL). Da bi se dobio rastvor koncentracije 300 i.j./mL (3 mg/mL), koristeći napunjeni injekcioni špric sa 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin-natrijuma, preporučuje se korišćenje kese za infuziju od 50 mL (bilo sa fiziološkim rastvorom (0,9%) ili 5% rastvorom dekstroze u vodi) na sledeći način:

Izvućite 30 mL tečnosti iz kese za infuziju špricem i odbacite tečnost. Ubrizgajte kompletan sadržaj napunjenog injekcionog šprica od 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin-natrijuma u preostalih 20 mL rastvora u kesi za infuziju. Blago promešajte sadržaj kese. Izvućite potrebnu količinu razblaženog rastvora pomoću šprica kojim se uvodi u vensku liniju.

Nakon što je razblaživanje završeno, količina koju treba ubrizgati se može izračunati korišćenjem sledeće formule (zapremina razblaženog rastvora (mL) = telesna masa pacijenta (kg) x 0,1) ili upotrebom tabele u nastavku. Preporučuje se da se rastvor pripremi neposredno pre upotrebe.

*Zapremina koju treba ubrizgati putem venske linije nakon završenog razblaživanja.*

Telesna masa (kg)	Potrebna doza 30 i.j./kg (0,3 mg/kg)		Zapremina leka koju treba primeniti nakon razblaživanja do koncentracije od 300 i.j (3mg) /mL (mL)
	i.j.	(mg)	
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

- Primena preko arterijske linije:

Injekcija se primenjuje preko arterijske linije dijaliznog kola u cilju prevencije formiranja tromba u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize

#### Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na oralne antikoagulanse

- *Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na antagoniste vitamina K (AVK)*

Kliničko praćenje i laboratorijske analize (protrombinsko vreme iskazano kao Internacionalni Normalizovani Odnos (INR)) moraju biti intenzivirani u cilju praćenja dejstva antagonista vitamina K (AVK).

Kako postoji vremenski interval pre nego što AVK dosegne svoje maksimalno dejstvo, terapiju enoksaparin-natrijumom treba nastaviti u konstantnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno, da bi se INR održao u okviru željenih terapijskih granica za datu indikaciju, u dve uzastopne analize.

Kod pacijenata koji su trenutno na terapiji sa AVK, primenu AVK treba obustaviti i prvu dozu enoksaparin-natrijuma primeniti kada se INR spusti ispod terapijskih granica.

- *Prelazak sa enoksaparin-natrijuma na direktne oralne antikoagulanse (DOAK)*

Kod pacijenata koji trenutno primaju enoksaparin-natrijum obustaviti njegovu primenu i dati direktni oralni antikoagulans (DOAK) 0 do 2 sata pre sledeće predviđene doze enoksaparin-natrijuma, prema uputstvu za DOAK.

Kod pacijenata koji su trenutno na terapiji sa DOAK, prvu dozu enoksaparin-natrijuma treba primeniti onda kada bi trebalo uzeti sledeću dozu DOAK.

#### Primena kod spiralne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

U koliko lekar odluči da primeni antikoagulantnu terapiju u okviru epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljiv neurološki monitoring zbog postojanja rizika od pojave neuroaksijalnih hematoma (videti odeljak 4.4)

- *U profilaktičkim dozama*

Treba napraviti interval bez uboda od najmanje 12 sati između poslednje injekcije enoksaparin-natrijuma u profilaktičkim dozama i postavljanja igle ili katetera.

Kod tehnika kontinuirane primene, odložiti najmanje 12 sati uklanjanje katetera.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 15-30 mL/min razmotriti dupliranje vremena do uboda/postavljanja katetera ili njegovog uklanjanja na najmanje 24 sata.

Inicijalna primena 2000 i.j. (20 mg) enoksaparin natrijuma 2 sata uoči operacije nije kompatibilna sa neuroaksijalnom anestezijom.

- *U terapijskim dozama*

Treba napraviti interval bez uboda od najmanje 24 sata između poslednje injekcije enoksaparin-natrijuma u terapijskim dozama ili postavljanja igle ili katetera (videti takođe odeljak 4.3).

Kod tehnika kontinuirane primene, odložiti najmanje 24 sati uklanjanje katetera.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 15-30 mL/min razmotriti dupliranje vremena do uboda/postavljanja katetera ili njegovog uklanjanja na najmanje 48 sati.

Pacijenti koji dobijaju terapiju dva puta dnevno (npr. 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) dva puta na dan ili 100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta na dan) treba da preskoče primanje druge dnevne doze da bi se obezbedio dovoljno dug vremenski interval do postavljanja ili uklanjanja katetera.

Nivo anti-Xa se i dalje može detektovati u ovoj tački, a sva ova odlaganja nisu garancija da će se sprečiti pojava neuroaksijalnog hematoma.

Isto tako nemojte razmatrati primenu enoksaparin-natrijuma najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili nakon uklanjanja katetera. Odlaganje mora biti zasnovano na proceni odnosa koristi i rizika, uzimajući u obzir rizik od pojave tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu primenjene procedure i faktora rizika vezanih za pacijenta.

### 4.3. Kontraindikacije

Enoksaparin-natrijum je kontraindikovan kod:

- preosetljivosti na enoksaparin-natrijum; heparin ili njegove derivate uključujući ostale niskomolekularne heparine ili preosetljivosti na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- imunološki posredovane heparin-indukovane trombocitopenije (HIT) u anamnezi u poslednjih 100 dana ili u prisustvu cirkulišućih antitela (videti takođe odeljka 4.4);
- aktivnih klinički značajnih krvarenja i stanja sa visokim rizikom od krvarenja, uključujući i nedavni hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisustva maligne neoplazme sa visokim rizikom krvarenja, skorašnje oftalmološke operacije, operacije mozga ili kičme, postojeće ili suspektne ezofagealne varikozitete, arterijsko-venske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti;
- spinalne ili epiduralne anestezije ili lokoregionalne anestezije kada je enoksaparin-natrijum korišćen u terapijske svrhe u prethodna 24 sata (videti odeljak 4.4).

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

- *Opšte*

Enoksaparin-natrijum i drugi niskomolekularni heparini ne mogu se međusobno zamenljivati (jedinicu za jedinicu) pošto se razlikuju po svom proizvodnom procesu, molekularnim masama, specifičnoj anti-Xa i anti IIa aktivnosti, jedinicama, dozama i kliničkoj efikasnosti i bezbednosti. Ovo ima za posledicu razlike u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinska aktivnost i interakcije trombocita). Posebna pažnja i pridržavanje uputstva za korišćenje koje je specifično za svaki pojedinačni medicinski proizvod su stoga neophodni.

- *Heparinom indukovana trombocitopenija (HIT) u anamnezi (>100 dana)*

Upotreba enoksaparin-natrijuma je kontraindikovana kod pacijenata sa imunološki posredovanom heparin-indukovanom trombocitopenijom (HIT) u anamnezi u poslednjih 100 dana ili u prisustvu cirkulišućih antitela (videti odeljak 4.3). Cirkulišuća antitela mogu da perzistiraju i nekoliko godina.

Enoksaparin-natrijuma treba koristiti sa posebnim oprezom kod pacijenata koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom indukovanu trombocitopenija (HIT) bez cirkulišućih antitela. Odluka o upotrebi enoksaparin-natrijuma u ovakvim slučajevima mora biti doneta nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon uzimanja u obzir neheparinskih terapijskih rešenja (npr. danaparoid-natrijum ili lepirudin).

- *Praćenje broja trombocita*

Postoji rizik od pojave antitelima posredovane heparinom indukovane trombocitopenije (HIT) koja se takođe javlja i kod niskomolekularnih heparina. Trombocitopenija, ako do nje dođe, obično se javlja između 5. i 21. dana od početka terapije.

Rizik od pojave HIT-a je veći u postoperativnom periodu i to uglavnom nakon operacija srca i kod pacijenata sa malignitetima.

Stoga se preporučuje da se broj trombocita utvrdi pre započinjanja terapije enoksaparin-natrijumom i dalje redovno tokom trajanja lečenja.

Ako se pojave klinički simptomi koji ukazuju na HIT (nove epizode arterijske i/ili venske tromboembolije, bilo koja bolna lezija na koži na mestu davanja injekcije, u koliko se pojavi bilo kakva alergijska ili anafilaktoidna reakcija) treba odrediti broj trombocita. Pacijenti trebaju da budu svesni da može doći do pojave ovih simptoma i da u tom slučaju trebaju o tome obavestiti svog lekara.

U praksi, ako je potvrđeno da je broj trombocita značajno smanjen (30 do 50% početne vrednosti, terapija se mora prekinuti odmah i mora se započeti druga terapija koja nije na bazi heparina.

- *Hemoragija*

Kao i kod drugih antikoagulansa, hemoragija se može javiti na bilo kom mestu. Ako do hemoragije dođe, treba pronaći njeno poreklo i primeniti odgovarajuću terapiju.

Enoksaparin-natrijum, kao i bilo koju drugu antikoagulantnu terapiju, treba koristiti sa velikom predostrožnošću u uslovima povećanog potencijala za pojavu hemoragije, kao što su:

- oštećena hemostaza,
- peptički ulkus u anamnezi,
- nedavni ishemijski moždani udar,
- teška arterijska hipertenzija,
- nedavna dijabetička retinopatija,
- oftalmološka ili neurohirurška operacija,
- istovremena upotreba lekova koji utiču na hemostazu (videti odeljak 4.5.)

- *Laboratorijske analize*

U dozama koje se koriste u prevenciji venske tromboembolije, enoksaparin-natrijum ne utiče značajno na vreme krvarenja i testove koagulacije, niti utiče na agregaciju trombocita ili vezivanje fibrinogena za trombocite. Pri većim dozama, može se javiti produženje aPTT-a (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme) i ACT-a (aktivirano vreme zgrušavanja). Produženje aPTT-a i ACT-a nije linearno povezano sa porastom antitrombotičke aktivnosti enoksaparin-natrijuma i stoga nije pogodno i pouzdano za praćenje aktivnosti enoksaparin-natrijuma.

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smeju se izvoditi unutar 24 sata od primene enoksaparin-natrijuma u terapijskim dozama (videti takođe odeljak 4.3)

Bilo je slučajeva neuroaksijalnih hematoma prijavljenih prilikom istovremene upotrebe enoksaparin-natrijuma i spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije koji su doveli do dugotrajne ili permanentne paralize. Ovo se retko dešava kada su u pitanju doze enoksaparin-natrijuma od 4000 i.j. (40 mg) dnevno ili manje. Rizik je veći kod upotrebe postoperativnih epiduralnih katetera, istovremene upotrebe dodatnih lekova koji utiču na hemostazu kao što su NSAIL, kod traumatske ili ponavljane spinalne ili epiduralne punkcije ili kod pacijenata sa operacijom kičme ili deformitetom kičme u anamnezi.

Da bi se umanjio potencijalni rizik od krvarenja koji se povezuje sa paralelnom upotrebom enoksaparin-natrijuma i epiduralne ili spinalne anestezije/analgije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil leka (vidi odeljak 5.2.). Uvođenje i odstranjivanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje obaviti kada je antikoagulantno dejstvo enoksaparin-natrijuma nisko; ipak tačno vreme za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog dejstva kod svakog pacijenta nije utvrđeno. Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina 15-30 mL/minut, potrebno je dodatno razmatranje, jer će se eliminacija enoksaparina još više produžiti (videti odeljak 4.2).

Ukoliko lekar odluči da primenjuje antikoagulanse uz epiduralnu/spinalnu anesteziju ili lumbalnu punkciju, strog nadzor mora biti primenjen da bi se uočili bilo kakvi znaci i simptomi neuroloških oštećenja kao što je bol po sredinjoj liniji leđa, senzorni i motorni deficiti (utrnulost ili slabost u donjim udovima), disfunkcija creva i/ili mokraćne bešike. Pacijentima treba naložiti da obaveste lekara odmah ukoliko iskuse neke od gore navedenih znakova i simptoma. Ako se sumnja na simptome i znakove spinalnog hematoma, treba hitno postaviti dijagnozu i inicirati terapiju, uključujući dekompresiju kičmene moždine iako ovaj vid terapije možda ne dovede do sprečavanja ili povlačenja neuroloških sekvela.

- *Nekroza kože/kutani vaskulitis*

Nekroza kože i kutani vaskulitis su prijavljivani sa drugim niskomolekularnim heparinima, te njihova pojava vodi do brzog ukidanja terapije.

- *Prekutana koronarna revaskularizacija*

Da bi se minimalizovao rizik od hemoragije tokom koronarne angioplastike u lečenju nestabilne angine, infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta ili akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, preporučuje se strogo pridržavanje propisanih intervala između injekcija leka Clexane. Nakon PCI potrebno je na mestu vaskularne punkcije obezbediti hemostazu. Ukoliko se koristi vaskularna kopča, ovojnica se može odmah ukloniti. Ukoliko se primenjuje metod manuelne kompresije, ovojnicu treba ukloniti 6 sati nakon poslednje s.c./i.v. doze enoksaparin-natrijuma. Ako se terapija enoksaparin-natrijumom nastavlja,



sledeća doza se može dati tek 6 do 8 sati nakon skidanja ovojnice. Potrebno je praćenje mesta punkcija na eventualne znake krvarenja ili pojave hematoma.

- *Akutni infektivni endokarditis*

Upotreba heparina se obično ne preporučuje kod pacijenata sa akutnim infektivnim endokarditisom zbog rizika od pojave cerebralne hemoragije. Ako se upotreba smatra apsolutno neophodnom odluku o tome treba doneti tek nakon pažljive procene individualne koristi i rizika.

- *Mehanički veštački srčani zalisci*

Upotreba leka Clexane nije adekvatno ispitana u tromboprofilaksi kod pacijenata sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima. Registrovani su izolovani slučajevi tromboze veštačkog srčanog zaliska kod pacijenata sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima, koji su primali enoksaparin-natrijuma kao profilaksu tromboembolijskih događaja. Doprinosеći faktori, uključujući osnovnu bolest i nedovoljne kliničke podatke, ograničavaju mogućnost procene ovih slučajeva. Neki od ovih slučajeva zabeleženi su kod trudnica kod kojih je tromboza dovela do smrti i majke i ploda.

- *Trudnice sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima:*

Upotreba enoksaparin-natrijuma u tromboprofilaksi kod trudnica sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima nije dovoljno ispitana. U kliničkoj studiji kod trudnica sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparin-natrijum (100 i.j./kg (1mg/kg) dva puta dnevno) u cilju smanjivanja rizika od tromboembolijskih događaja, kod 2 od 8 žena javila se tromboza koja je dovela do opstrukcije zaliska i do fatalnog ishoda i za majku i za plod. Takođe, tokom postmarketinškog praćenja, registrovani su i drugi izolovani slučajevi pojave tromboze zaliska kod trudnica sa mehaničkim srčanim zaliscima, koje su primale enoksaparin-natrijum u profilaksi tromboembolije. Trudnice sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od pojave tromboembolije.

- *Krvarenje kod starijih lica*

Nije primećena povećana sklonost ka krvarenju kod starijih lica koja su primala lek u profilaktičkom rasponu doza. Stariji pacijenti (posebno pacijenti od osamdeset godina i stariji) mogu biti pod povećanim rizikom od pojave hemoragijskih komplikacija kod terapijskog raspona doziranja. Savetuje se pažljivo kliničko praćenje, a treba razmotriti i redukciju doza kod pacijenata starijih od 75 godina na terapiji zbog STEMI (videti odeljke 4.2 i 5.2).

- *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, postoji povećana izloženost enoksaparin-natrijumu što povećava rizik od krvarenja. Kod ovih pacijenata se savetuje pažljiv klinički nadzor, a potrebno je razmotriti i primenu biološkog monitoringa utvrđivanjem anti-Xa aktivnosti (videti odeljke 4.2 i 5.2)

Primena enoksaparin-natrijuma se ne preporučuje kod pacijenata u terminalnoj fazi renalne bolesti (klirens kreatinina <15 mL/min) zbog nedostatka podataka za ovu populaciju van primene u prevenciji tromboze u ekstrakorporalnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Kako je izloženost enoksaparin-natrijumu značajno povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30 mL/min), preporučuje se prilagođavanje doze za terapijske i profilaktičke raspone doza (videti odeljak 4.2).

Ne preporučuje se prilagođavanje doza kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30-50 mL/min) i blagim (klirens kreatinina 50-80 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega.

- *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, enoksaparin-natrijum treba primenjivati oprezno zbog povećanog potencijala krvarenja. Prilagođavanje doza zasnovano na praćenju nivoa anti-Xa je nepouzdan kod pacijenata sa cirozom jetre, pa se stoga ne preporučuje (videti odeljak 5.2).

- *Mala telesna masa*

Primećeno je povećanje izloženosti enoksaparin-natrijumu kod profilaktičkih doza (neprilagođenim prema telesnoj masi) kod žena sa manjom telesnom masom (<45 kg) i muškaraca sa manjom telesnom masom (<57 kg), koja može dovesti do većeg rizika od krvarenja. Stoga se savetuje pažljivo kliničko praćenje kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2)

- *Gojazni pacijenti*

Gojazni pacijenti su izloženi većem riziku od tromboembolije. Bezbednost i efikasnost profilaktičkih doza kod gojaznih pacijenata (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) nije ustanovljena u potpunosti i nema koncenzusa oko prilagođavanja doze. Kod ovih pacijenata treba obratiti posebnu pažnju na pojavu znaka i simptoma tromboembolije.

- *Hiperkalemija*

Heparin može da suprimira lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlezde što dovodi do hiperkalemije (videti odeljak 4.8), posebno kod pacijenata kao što su oni koji imaju dijabetes melitus, hroničnu renalnu insuficijenciju, prethodno postojeću metaboličku acidozu ili uzimaju lekove koji štede kalijum (videti odeljak 4.5). Vrednost kalijuma u plazmi treba određivati redovno, posebno kod pacijenata pod rizikom.

- *Sledljivost*

Niskomolekularni heparini su biološki proizvodi. Da bi se unapredila mogućnost praćenja njihove upotrebe, zdravstvenim radnicima se preporučuje da da upišu zaštićeno ime i broj serije primenjenog niskomolekularnog heparina u karton pacijenta.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena primena se ne preporučuje:

- *Lekovi koji utiču na hemostazu (videti odeljak 4.4)*

Preporučuje se da se primena lekova koji utiču na hemostazu obustavi pre započinjanja terapije enoksaparin-natrijumom osim ako njihova upotreba nije strogo indikovana. Ako se ova kombinacija ne može izbeći, enoksaparin-natrijum treba koristiti pažljivo uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je prikladno. Ovde spadaju sledeći lekovi:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama i NSAIL, uključujući ketorolak,
- ostali trombolitički lekovi (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena uz oprez:

Sledeći lekovi mogu biti primenjeni uz oprez istovremeno sa enoksaparin-natrijumom:

- *Ostali lekovi koji utiču na hemostazu, kao što su:*
  - inhibitori agregacije trombocita uključujući acetilsalicilnu kiselinu upotrebljenu u antiagregacionim dozama (kardioprotektivnim), klopidogrel, tiklopidin i antagonisti glikoproteina IIb/IIIa indikovani kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od pojave krvarenja,
  - dekstran 40,
  - sistemski glukokortikoidi,

- *Lekovi koji štede kalijum:*

Lekovi koji štede kalijum i dovode do povećanja njegovog nivoa u plazmi mogu biti primenjeni istovremeno uz enoksaparin-natrijum ali uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (videti odeljke 4.4 i 4.8).

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoje dokazi da enoksaparin-natrijum prelazi placentalnu barijeru kod ljudi tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće. Nema raspoloživih informacija što se tiče prvog trimestra.

Ispitivanja na životinjama nisu dala dokaz da enoksaparin-natrijum poseduje fetotoksični i teratogeni potencijal (videti odeljak 5.3).

Podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama su pokazali da je prolaz enoksaparin-natrijuma kroz placentu minimalan.

Ovaj lek treba koristiti tokom trudnoće samo ako lekar ustanovi jasnu potrebu.

Trudnice koje primaju enoksaparin-natrijum treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti krvarenja i prevelike antikoagulantne aktivnosti i trebaju da budu upozorene na postojanje rizika od krvarenja. Sve u svemu, podaci ukazuju da nema dokaza za postojanje povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije ili osteoporoze u odnosu na rizik zabeležen kod žena koje nisu u drugom stanju, izuzev rizika primećenog kod trudnica sa mehaničkim veštačkim srčanim zaliscima (videti odeljak 4.4).

U koliko se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prekid terapije enoksaparin-natrijumom pre njene primene (videti odeljak 4.4)

### Dojenje

Nije poznato da li se nepromenjen enoksaparin-natrijum izlučuje u humano mleko. Kod pacova u laktaciji, koncentracija enoksaparina ili njegovih metabolita u mleku je veoma niska. Oralna apsorpcija enoksaparin-natrijuma je malo verovatna. Lek Clexane se može koristiti tokom dojenja.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju enoksaparin-natrijuma na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dejstvo na fertilitet (videti odeljak 5.3)

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Enoksaparin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost vožnje ili upravljanja mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Enoksaparin-natrijum je procenjivan na više od 15000 pacijenata koji su ga dobijali tokom kliničkih ispitivanja. Ovo uključuje 1776 pacijenata pod rizikom za tromboembolijske komplikacije na profilaksi tromboze dubokih vena nakon ortopedskih ili abdominalnih operacija, 1169 akutno obolelih internističkih pacijenata sa značajno smanjenom pokretljivošću na profilaksi tromboze dubokih vena, 559 na terapiji duboke venske tromboze bez ili sa plućnom embolijom, 1578 na terapiji nestabilne angine i akutnog infarkta miokarda bez Q-zupca i 10176 pacijenata na terapiji akutnog STEMI.

Režim primene enoksaparin-natrijuma primenjen tokom ovih kliničkih ispitivanja razlikuje se u zavisnosti od indikacije. Doza enoksaparin-natrijuma je bila 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno u profilaksi duboke venske tromboze nakon operacije ili kod akutno obolelih internističkih pacijenata sa značajno smanjenom pokretljivošću. U terapiji DVT sa ili bez PE pacijenti su dobijali enoksaparin natrijum ili 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) s.c. jednom dnevno. U kliničkim ispitivanjima vezanim za terapiju nestabilne angine i akutnog infarkta miokarda bez Q zupca doze su bile 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, a u kliničkim ispitivanjima terapije akutnog STEMI režim doziranja enoksaparin-natrijuma bio je 3000 i.j. (30 mg) i.v. bolus praćen sa 100 i.j./kg (1 mg/kg) na svakih 12 sati.

U kliničkim ispitivanjima, hemoragije, trombocitopenija i trombocitoza su bile najčešće prijavljivane reakcije (videti odeljak 4.4 i „Opis odabranih neželjenih dejstava“ u nastavku)

### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sledeća neželjena dejstva, registrovana tokom kliničkih ispitivanja i prijavljena u postmarketinškom periodu (\* označava neželjena dejstva prijavljena u postmarketinškom periodu), predstavljena su po klasama sistema

organa i po opadajućoj učestalosti: veoma često: ( $\geq 1/10$ ); često: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko: ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko: ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake klase sistema organa neželjena dejstva su prikazana sa opadajućom ozbiljnošću.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

- Često: krvarenja, hemoragijska anemija\*, trombocitopenija, trombocitoza
- Retko: eozinofilija\*
- Retko: slučajevi imuno-alergijske trombocitopenije sa trombozom; u nekim slučajevima tromboza se komplikovala infarktoma organa ili ishemijom ekstremiteta (videti odeljak 4.4)

#### *Poremećaji imunskog sistema*

- Često: alergijske reakcije
- Retko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok\*

#### *Poremećaji nervnog sistema*

- Često: glavobolja\*

#### *Vaskularni poremećaji*

- Retko: Spinalni hematom\* (ili neuro-aksijalni hematom). Ove reakcije su imale za posledicu neurološke povrede različitog stepena, uključujući dugotrajnu ili permanentnu paralizu (videti odeljak 4.4)

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

- Veoma često: povišenje vrednosti enzima jetre (uglavnom transaminaze  $> 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti)
- Povremeno: hepatocelularno oštećenje jetre\*
- Retko: holestatsko oštećenje jetre\*

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

- Često: urtikarija, svrab, eritem
- Povremeno: bulozni dermatitis
- Retko: alopecija\*, kutani vaskulitis\*, nekroza kože\* koja se obično javlja na mestu davanja injekcije (ovom fenomenu obično prethode pojava purpura ili eritematoznih plakova, infiltriranih i bolnih). Noduli na mestu davanja injekcije\* (inflamatorni noduli koji ne predstavljaju cistično nakupljanje enoksaparina). Povlače se nakon nekoliko dana i ne predstavljaju razlog za prekid terapije

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

- Retko: osteoporoza\* nakon dugotrajne terapije (duže od 3 meseca)

#### *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

- Često: hematom na mestu davanja injekcije, bol na mestu davanja injekcije, ostale reakcije na mestu davanja injekcije (kao što su edem, hemoragija, preosetljivost, zapaljenje, pojava mase, bol ili reakcija)
- Povremeno: Lokalna iritacija, nekroza kože na mestu primene injekcije

#### *Ispitivanja*

- Retko: hiperkalijemija\* (videti odeljke 4.4 i 4.5)

### Opis odabranih neželjenih dejstava

#### *Hemoragijske manifestacije*

Uključuju ozbiljne hemoragije prijavljene kod najviše 4,2% pacijenata (hirurških pacijenata<sup>1</sup>). Neki od ovih slučajeva imali su fatalan ishod. Kod hirurških pacijenata, hemoragijske komplikacije koje su smatrane ozbiljnim: (1) ako je hemoragija izazvala značajan klinički događaj, ili (2) ako je praćena smanjenjem hemoglobina  $\geq 2$  g/dL ili transfuzijom 2 ili više jedinica derivata krvi. Retroperitonealne i intrakranijalne hemoragije se uvek smatraju ozbiljnim.

Kao i kod ostalih antikoagulanasa, do hemoragije može doći u prisustvu udruženih faktora rizika kao što su: organske lezije sklone krvarenju, invanzivne procedure ili istovremena primena lekova koji utiču na hemostazu (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Klasa sistema organa po MedDRA	Profilaksa kod hirurških pacijenata	Profilaksa kod internističkih pacijenata	Terapija kod pacijenata sa DVT sa ili bez PE	Terapija kod pacijenata sa nestabilnom anginom i akutnim IM bez Q-talasa	Terapija kod pacijenata sa akutnim STEMI
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</i>	<i>Veoma često:</i> Hemoragija*  <i>Retko:</i> Retroperitonealna hemoragija	<i>Često:</i> Hemoragija*	<i>Veoma često:</i> Hemoragija*  <i>Povremeno:</i> Intrakranijalna hemoragija, Retroperitonealna hemoragija	<i>Često:</i> Hemoragija*  <i>Retko:</i> Retroperitonealna hemoragija	<i>Često:</i> Hemoragija*  <i>Povremeno:</i> Intrakranijalna hemoragija, Retroperitonealna hemoragija

\*: kao što su hematomi, ekhimoze osim na mestu uboda injekcije, hematomi oko povreda/rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalne hemoragije.

#### Trombocitopenija i trombocitoza

Klasa sistema organa po MedDRA	Profilaksa kod hirurških pacijenata	Profilaksa kod internističkih pacijenata	Terapija kod pacijenata sa DVT sa ili bez PE	Terapija kod pacijenata sa nestabilnom anginom i akutnim IM bez Q-talasa	Terapija kod pacijenata sa akutnim STEMI
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</i>	<i>Veoma često:</i> Trombocitoza*  <i>Često:</i> Trombocitopenija	<i>Povremeno:</i> Trombocitopenija	<i>Veoma često:</i> Trombocitoza*  <i>Često:</i> Trombocitopenija	<i>Povremeno:</i> Trombocitopenija	<i>Često:</i> Trombocitoza* Trombocitopenija  <i>Veoma retko:</i> Imunoalergijska trombocitopenija

\*: Povećanje broja trombocita >400 G/L

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primene enoksaparin-natrijuma kod dece nije utvrđena (videti odeljak 4.2)

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

##### Znaci i simptomi

Akcidentalno predoziranje enoksaparin-natrijumom nakon s.c., ekstrakorporalne ili i.v. primene može dovest do pojave hemoragijskih komplikacija. Oralno primenjen enoksaparin-natrijum se slabo resorbuje i čak i velike oralne doze ne bi trebale da dovedu do bilo kakvih ozbiljnih posledica.

##### Terapija

Antikoagulantna dejstva mogu se uglavnom neutralisati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina zavisi od doze enoksaparin-natrijuma koja je ubrizgana:

1 mg protamina neutrališe antikoagulantno dejstvo 100 i.j.(1mg) enoksaparin-natrijuma, ukoliko je enoksaparin-natrijum primenjen u prethodnih 8 sati. Infuzija 0,5 mg protamina na 100 i.j.(1 mg) enoksaparin-natrijuma može se dati, ako je od primene enoksaparin-natrijuma prošlo više od 8 sati ili ako je neophodna primena druge doze protamina; ako je od primene enoksaparin-natrijuma prošlo više od 12 sati, nema potrebe za davanjem protamina. Međutim, čak i uz visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparin-natrijuma nije moguće u potpunosti neutralisati (maksimalno približno 60%). (Vidi informacije o propisivanju protaminskih soli).

#### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

##### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antitrombotička sredstva (antikoagulansi), heparinski antikoagulansi

**ATC šifra:** B01AB05

##### Farmakodinamska dejstva

Enoksaparin je niskomolekularni heparin, sa srednjom molekulskom masom od oko 4500 daltona, kod koga su antitrombotička i antikoagulantna aktivnost standardnog heparina razdvojene. Aktivna supstanca je natrijumova so.

Kod *in vitro* prečišćenih sistema, enoksaparin ima visoku anti-Xa aktivnost (oko 100 i.j./mg) i nisku anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 i.j./mg), sa odnosom 3,6. Ova antikoagulantna dejstva su potpomognuta preko anti-trombina III (ATIII) što dovodi do anti-trombotičke aktivnosti kod ljudi.

Pored anti-Xa aktivnosti, ustanovljena su dodatna antitrombotička i antiinflamatorna svojstva enoksaparina kako kod zdravih ispitanika i pacijenata tako i na nekliničkim modelima. Ovo uključuje ATIII zavisnu inhibiciju drugih koagulacionih faktora, poput faktora VIIa, indukciju oslobađanja endogenog inhibitora aktivatora spoljašnjeg puta koagulacije (TFPI) kao i smanjeno oslobađanje von Willebrand faktora (vWF) iz vaskularnog endotela u cirkulaciju. Poznato je da ovi faktori doprinose ukupnom antitrombotičnom dejstvu enoksaparina.

Kada se koristi u profilaktičkim dozama, enoksaparin ne utiče značajno na aPTT. Kada se upotrebljava kao terapija, aPTT može biti produženo 1,5 do 2,2 puta kontrolisano u vreme vrha aktivnosti.

#### KLINIČKA EFIKASNOST I BEZBEDNOST

##### **Prevenција venske tromboembolije u vezi sa operacijama**

- Produžena profilaksa venske tromboembolije nakon ortopedskih operacija

U dvostruko slepom ispitivanju produžene profilakse kod pacijenata koji su se podvrgli operativnoj zameni zgloba kuka 179 pacijenata bez VTE je inicijalno tretirano sa 4000 i.j. (40mg) enoksaparin-natrijuma s.c. za vreme trajanja hospitalizacije. Nakon otpusta su randomizovani u dva režima primene – grupa koja je dobijala enoksaparin-natrijum 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno (n=90) i placebo grupa (n=89), u trajanju

od 3 nedelje. Incidenca pojave DVT bila je značajno niža u grupi koja je primala enoksaparin-natrijum u odnosu na placebo grupu. Nije bilo prijavljenih PE, niti pojave ozbiljnih krvarenja.

Podaci o efikasnosti navedeni su u tabeli u nastavku.

	<b>Enoksaparin-natrijum 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno SC n (%)</b>	<b>Placebo jednom dnevno SC n (%)</b>
<b>Svi pacijenti na produženoj profilaksi</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Ukupni VTE</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupna DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalna DVT (%)	5 (5,6) <sup>#</sup>	7 (8,8)
*p vrednost u odnosu na placebo =0,008 #p vrednost u odnosu na placebo =0,537		

U drugom dvostruko slepom ispitivanju produžene profilakse kod pacijenata koji su se podvrgli operativnoj zameni zgloba kuka 262 pacijenta bez VTE je inicijalno tretirano sa 4000 i.j. (40 mg) enoksaparin-natrijuma s.c. za vreme trajanja hospitalizacije. Nakon otpusta su randomizovani u dva režima primene – grupa koja je dobijala enoksaparin-natrijum 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno (n=131) i placebo grupa (n=131), u trajanju od 3 nedelje. Slično prvom ispitivanju, incidenca pojave VTE tokom produžene profilakse bila je značajno niža u grupi koja je primala enoksaparin-natrijum u odnosu na placebo grupu i to kako za ukupni VTE (enoksaparin-natrijum 21 (16%) u odnosu na placebo 45 (34,4%); p=0,001) tako i za proksimalnu DVT (enoksaparin-natrijum 8 (6,1%) u odnosu na placebo 28 (21,4%); p=<0,001). Nije bilo razlike u pojavi ozbiljnih krvarenja između grupe na enoksaparin-natrijumu i placebo grupe.

- Produžena profilaksa duboke venske tromboze nakon operacije maligniteta

Dvostruko slepa, multicentrična studija poredila je četvoronedeljni naspram jednonedeljnog režima profilaktičke primene enoksaparin-natrijuma u smislu bezbednosti i efikasnosti kod 332 pacijenta podvrgnuta elektivnoj operaciji maligniteta u pelvisu ili abdomenu. Pacijenti su dobijali enoksaparin-natrijum (4000 i.j. (40 mg) s.c.) dnevno 6 do 10 dana, a potom randomizovani na enoksaparin-natrijum i placebo grupu na još 21 dan. Između 25. i 31. dana je sprovedene bilateralna venografija ili ranije, ukoliko je došlo do pojave simptoma venske tromboembolije. Pacijenti su praćeni tri meseca. Profilaksa enoksaparin-natrijumom u trajanju od 4 nedelje nakon operacije abdominalnih ili pelvičkih maligniteta, značajno je smanjila incidencu venografski demonstriranih tromboza u poređenju sa profilaksom primenjivanom tokom jedne nedelje. Stope venskog tromboembolizma na kraju dvostruko slepe faze bile su 12,0% (n=20) u placebo grupi i 4,8% (n=8) u enoksaparin-natrijum grupi; p=0,02. Razlika se održala i nakon tri meseca (13,8% vs 5,5% (no23 vs 9), p=0,01). Nije bilo razlika u stopi krvarenja ili drugih komplikacija tokom dvostruko slepog i perioda praćenja.

- Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod akutno obolelih internističkih pacijenata kod kojih se očekivala smanjena pokretljivost

U dvostruko slepom, multicentričnom ispitivanju paralelnih grupa, enoksaparin-natrijum u dozi 2000 i.j. (20 mg) ili 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno s.c. je poređen sa placebom u profilaksi DVT kod internističkih pacijenata sa značajno smanjenom pokretljivošću tokom akutne bolesti definisano kao distanca hoda < 10 m u toku ≤3 dana. Ovo ispitivanje je uključivalo pacijente sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III ili IV); akutnom respiratornom insuficijencijom ili komplikovanom hroničnom respiratornom insuficijencijom i akutnom infekcijom ili akutnim reumatizmom; pod uslovom da su povezani sa najmanje jednim faktorom rizika za VTE (≥ 75 godina starosti, malignitet, prethodna VTE, gojaznost, varikozne vene, hormonska terapija i hronična srčana ili respiratorna insuficijencija).

Ukupno 1102 pacijenta bilo je uključeno u ispitivanje, a 1073 pacijenta je lečeno. Terapija je trajala 6 do 14 dana (srednja dužina trajanja 7 dana). Kada je primenjen u dozi od 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno, enoksaparin-natrijum je značajno smanjio incidence VTE u poređenju sa placebo. Podaci o efikasnosti navedeni su u tabeli u nastavku.

	<b>Enoksaparin natrijum 2000 i.j. (20 mg) jednom dnevno SC n (%)</b>	<b>Enoksaparin natrijum 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno SC n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>
<b>Svi internistički pacijenti lečeni tokom akutne bolesti</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>Ukupni VTE (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupna DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalna DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = Venski tromboembolijski događaji uključujući DVT, PE, i smrtni ishodi za čiji se uzrok smatra tromboembolija * p vrednost u odnosu na placebo =0,0002			

Približno 3 meseca nakon uključenja u ispitivanje, incidenca VTE ostala je značajno niža u grupi na enoksaparin-natrijumu 4000 i.j. (40 mg) u odnosu na placebo grupu. Ukupna pojava i pojava velikih krvarenja bila je 8,6% i 1,1% u placebo grupi, odnosno 11,7% i 0,3% u enoksaparin-natrijum 2000 i.j. (20 mg) grupi i 12,6% i 1,7% u enoksaparin-natrijum 4000 i.j. (40 mg) grupi.

#### **Terapija duboke venske tromboze sa ili bez plućne embolije**

U multicentričnom ispitivanju paralelnih grupa , 900 pacijenata sa akutnom DVT donjih ekstremiteta sa ili bez PE je randomizovano na hospitalnu terapiju ili sa 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) enoksaparin-natrijuma s.c jednom dnevno, ili sa enoksaparin-natrijumom 100 i.j./kg ( 1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, ili i.v. bolus (5000 i.j.) praćen kontinuiranom infuzijom (primenjeno da se postigne aPTT od 55 do 85s). Ukupno 900 pacijenata je randomizovano u ispitivanje i svi pacijenti su primili terapiju. Svi pacijenti su takođe primili varfarin natrijum (doza prilagođena prema protrombinskom vremenu da bi se postigao INR od 2 do 3), započet 72 sata od inicijalne primene enoksaparin-natrijuma ili standardne terapije heparinom i nastavljen tokom 90 dana. Enoksaparin-natrijum ili standardna terapija heparinom je primenjivana najmanje 5 dana ili do postizanja ciljnog INR za varfarin natrijum. Oba režima sa enoksaparin-natrijumom bila su ekvivalentna standardnoj terapiji heparinom u redukciji rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT i/ili PE). Podaci o efikasnosti navedeni su u tabeli u nastavku.

	<b>Enoksaparin natrijum 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno SC n (%)</b>	<b>Enoksaparin natrijum 100 i.j./kg (1 mg/kg) dva puta dnevno SC n (%)</b>	<b>Heparinu aPTT prilagođena IV terapija n (%)</b>
<b>Svi lečeni pacijenti sa DVT sa ili bez PE</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>Ukupni VTE (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalna DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)



VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE)

\* 95% interval poverenja za terapijske razlike za total VTE su bile:

- enoksaparin-natrijum jednom dnevno u odnosu na heparin (-3.0 to 3.5)
- enoksaparin-natrijum svakih 12 sati u odnosu na heparin (-4.2 to 1.7).

Velika krvarenja su se pojavila u 1,7% slučajeva u grupi 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno, 1,3% slučajeva u grupi 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. dva puta na dan, i 2,1 % slučajeva u grupi na heparinu.

### **Terapija nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta**

U veliku multicentričnu studiju uključeno je 3171 pacijent u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q talasa, koji su randomizovani da dobijaju u kombinaciji sa aspirinom (100 do 325 mg jednom dnevno) ili enoksaparin-natrijum 100 i.j./kg (1mg/kg) subkutano na svakih 12 sati ili nefrakcionisani heparin intravenski prilagođen na osnovu aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Pacijente je bilo neophodno hospitalizovati u trajanju od najmanje 2 dana, a maksimalno 8 dana, do kliničke stabilizacije, revaskularizacione procedure ili otpusta iz bolnice. Pacijente je bilo neophodno pratiti do 30 dana. Enoksaparin-natrijum je u poređenju sa heparinom značajno smanjio incidencu rekurentne angine, infarkta miokarda i smrti, sa smanjenjem rizika od 19,8% do 16,6%, (uz smanjenje relativnog rizika od 16,2%) 14. dana, što je održano u toku perioda od 30 dana (od 23,3% do 19,8%; smanjenje relativnog rizika 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim hemoragijama iako su krvarenja na mestu primene s.c. injekcije bila učestalija.

### **Terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI)**

U velikoj multicentričnoj studiji 20479 pacijenata sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST-segmenta, koji su primali fibrinolitičku terapiju, randomizovano je tako da primaju ili enoksaparin kao i.v. bolus injekciju u dozi od 3000 i.j.(30 mg) plus 100 i.j./kg (1mg/kg) supkutano, nakon čega je na svakih 12 sati s.c. primenjivana doza od 100 i.j./kg (1,0 mg/kg) ili nefrakcionisani heparin intravenski, prilagođen na osnovu aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) u periodu od 48 sati. Svi pacijenti su, osim toga, primali i acetilsalicilnu kiselinu tokom najmanje 30 dana. Doziranje enoksaparina bilo je prilagođeno za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i za osobe starije od 75 godina. SC injekcije enoksaparina su primenjivane sve do otpusta iz bolnice ili maksimalno u toku osam dana (u zavisnosti koje od ta dva nastupi prvo).

Tokom studije, 4716 pacijenata je podvrgnuto proceduri koronarne angioplastike pod antitrombotičkom terapijom korišćenjem studijskih lekova („slepa proba“). Stoga, za pacijente na enoksaparinu, PCI je trebalo sprovesti na enoksaparinu (bez promene) koristeći režim doziranja ustanovljen u prethodnim studijama, odnosno bez dodatnih doza, ako je poslednja s.c. doza primenjena manje od 8 sati pre balon dilatacije, tj. uz dodatni i.v. bolus od 0,3 mg/kg enoksaparina, ako je poslednja s.c. doza primenjena pre više od 8 sati u odnosu na balon dilataciju. Enoksaparin-natrijum je u poređenju sa nefrakcionisanim heparinom značajno redukovao učestalost primarnog krajnjeg ishoda, kao kombinovanog krajnjeg ishoda koji se sastoji od smrti od bilo kog uzroka ili ponovnog javljanja infarkta miokarda u prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9 % u grupi na enoksaparinu, u poređenju sa 12,0 % u grupi na nefrakcionisanom heparinu) uz smanjenje relativnog rizika od 17% ( $p<0,001$ ). Korist lečenja enoksaparinom, evidentna je na osnovu brojnih ishoda efikasnosti zabeleženih posle 48 sati, u koje vreme je smanjenja relativnog rizika od ponovnog infarkta miokarda bio 35%, u poređenju sa terapijom nefrakcionisanim heparinom ( $P<0,001$ ).

Povoljno dejstvo enoksaparina na primaran krajnji ishod bio je dosledan u svim ključnim subgrupama, uključujući godine, pol, lokalizaciju infarkta, dijabetes u anamnezi, prethodni infarkt miokarda u anamnezi, tip primenjenog fibrinolitika, i vreme do početka terapije lekom iz studije. Postojala je značajna terapijska korist od enoksaparina, u poređenju sa nefrakcionisanim heparinom, kod pacijenta koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji u roku od 30 dana nakon randomizacije (23 % smanjenja relativnog rizika) ili koji su lečeni internistički (15 % smanjenja relativnog rizika,  $P=0,27$  za interakciju).

Stopa na nivou 30 dana kompozitnog krajnjeg ishoda koji se sastoji od smrti, ponovnog infarkta miokarda ili ICH (mere neto kliničke koristi) je bila značajno niža ( $p<0,0001$ ) u enoksaparin grupi (10,1%) u poređenju sa heparin grupom (12,2%), što predstavlja 17% smanjenja relativnog rizika u korist lečenja lekom Clexane. Incidenca velikih krvarenja bila je značajno veća ( $p<0,0001$ ) u grupi na enoksaparin-natrijumu (2,1%) u

odnosu na grupu na heparinu (1,4%). Pojavila se veća incidenca gastrointestinalnih krvarenja (0,5%) u grupi na enoksaparinu u odnosu na (0,1%) na grupu na heparinu, dok je incidenca intrakranijalne hemoragije bila slična u obe grupe (0,8 % u grupi na enoksaparin-natrijumu u odnosu na 0,7% u grupi na heparinu). Korisno dejstvo enoksaparina na primarni krajnji ishod je uočen tokom prvih 30 dana i održao se tokom 12-mesečnog perioda praćenja.

### Smanjena funkcija jetre

Zasnovano na podacima iz literature upotreba enoksaparin-natrijuma 4000 i.j. (40 mg) kod pacijenata sa cirozom jetre (Child-Pough klasa B-C) izgleda da je bezbedna i efikasna u prevenciji tromboze portne vene. Treba naglasiti da literaturne studije mogu imati ograničenja. Treba postupati oprezno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre, s obzirom na to da ovi pacijenti imaju povećan potencijal za pojavu krvarenja (videti odeljak 4.4) i da ni jedno formalno ispitivanje u cilju utvrđivanja doziranja nije sprovedeno kod pacijenata sa cirozom jetre (Child-Pough klasa A, B niti C).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Opšte karakteristike

Farmakokinetički parametri enoksaparina proučavani su uglavnom na osnovu vremenskog toka anti-Xa aktivnosti i anti-IIa aktivnosti u plazmi pri primeni preporučenih doza posle jednokratne i ponovljene supkutane primene, kao i posle jednokratne intravenske primene.

Kvantitativno određivanje anti-Xa i anti-IIa farmakokinetičke aktivnosti je izvršeno validiranim amidolitičkim metodama.

### Resorpcija

Nakon primene supkutane injekcije, apsolutna bioraspodivnost enoksaparin-natrijuma, utvrđena na osnovu anti-Xa aktivnosti, je približno 100%. Mogu se koristiti različite doze i formulacije.

Prosečna maksimalna anti-Xa aktivnosti u plazmi je uočena 3 do 5 sati nakon supkutane injekcije i dostiže približno 0,2, 0,4 i 1,0 i 1,3 anti-Xa i.j./mL nakon jednokratne supkutane primene doza od 2000 i.j., 4000 i.j., 100 i.j./kg i 150 i.j./kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg i 1,5 mg/kg), redom.

IV bolus od 3000 i.j. (30 mg) neposredno praćen sa 100 i.j./kg (1 mg) s.c svakih 12 sati obezbeđuje inicijalni maksimum nivoa anti-Xa aktivnosti od 1,16 i.j./mL (n=16) i srednja izloženost odgovara 88% nivoa u ravnotežnom stanju.

Farmakokinetika enoksaparina je, u preporučenom rasponu doza, linearna. Intra- i interindividualna odstupanja su mala. Nakon ponovljene supkutane primene 40 mg jednom dnevno i 1,5 mg/kg jednom dnevno, kod zdravih dobrovoljaca, ravnotežna koncentracija se dostiže drugog dana, uz srednji stepen izloženosti enoksaparinu koji je za približno 15% veći nego nakon jednokratne primene. Nivoi aktivnosti enoksaparina u ravnotežnom stanju se mogu lako predvideti na osnovu farmakokinetike primene pojedinačne doze.

Nakon ponovljene supkutane primene 1 mg/kg dva puta dnevno, ravnotežno stanje se dostiže između 3. i 4. dana, uz srednju izloženost koja je za približno 65% veća nego posle jednokratne doze, i sa maksimalnom i minimalnom anti-Xa aktivnošću od 1,2, odnosno 0,52 i.j. anti-Xa. Na osnovu farmakokinetike enoksaparina, ova razlika u ravnotežnom stanju je očekivana i nalazi se u okviru terapijskih granica.

Posle supkutane primene, anti-IIa aktivnost u plazmi je približno 10 puta manja od anti-Xa aktivnosti. Srednja maksimalna anti-IIa aktivnost se registruje približno 3-4 sata posle supkutane injekcije od 40 mg (dok se ne uočava nakon doze od 20 mg kada se koristi konvencionalna amidolitična metoda), a dostiže 0,13 i.j./mL i 0,19 i.j./mL posle ponovljene primene doze od 1mg/kg dva puta dnevno i 1,5mg/kg jednom dnevno, redom.

### Distribucija:

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparina iznosi približno 4,3 litara i približan je volumenu krvi.

### Metabolizam

Enoksaparin se metaboliše uglavnom u jetri desulfacijom i/ili depolimerizacijom na fragmente niže molekulske mase sa znatno redukovanim biološkim potencijalom.

#### Eliminacija:

Enoksaparin-natrijum je lek niskog klirensa sa prosečnim klirensom anti-Xa u plazmi od 0,74 L/h nakon primene 1,5 mg/kg putem intravenske infuzije u trajanju od 6 sati.

Eliminacija enoksaparina je monofazna. Poluvreme eliminacije posle pojedinačne supkutane doze je približno 4 sata, a posle ponovljenog doziranja ono iznosi približno 7 sati. Anti-Xa aktivnost se može izmeriti u plazmi do 24 sata nakon supkutane injekcije od 40 mg enoksaparina.

Renalni klirens fragmenata sa anti-Xa aktivnošću iznosi približno 10% primljene doze, a preko bubrega se ukupno izluči, u obliku aktivnih ili neaktivnih produkata, 40% doze.

#### Karakteristike kod posebnih populacija

##### Pacijenti starije životne dobi

Na osnovu rezultata analize farmakokinetike populacije, kinetički profil enoksaparin-natrijuma nije drugačiji kod starijih lica u poređenju sa mlađim ispitanicima kada je funkcija bubrega normalna. Međutim, kako je poznato da funkcija bubrega postepeno opada u starosti, stariji pacijenti mogu pokazivati smanjenu eliminaciju enoksaparin-natrijuma (videti odeljke 4.2 i 4.4).

##### Smanjena funkcija jetre

U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre lečenih enoksaparinom 4000 i.j (40 mg) jednom dnevno, smanjenje u maksimalnoj anti-Xa aktivnosti bilo je u vezi sa povećanjem ozbiljnosti hepatičke insuficijencije (procenjeno na osnovu Child-Pugh kategorija). Ovo smanjenje je uglavnom pripisano smanjenju nivoa ATIII sekundarno u odnosu na redukovanu sintezu ATIII kod pacijenata sa hepatičkom insuficijencijom.

##### Smanjena funkcija bubrega

Uočeno je da postoji linearan odnos između klirensa anti-Xa u plazmi i klirensa kreatinina pri ravnotežnoj koncentraciji, što ukazuje na smanjen klirens enoksaparin-natrijuma kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Anti-Xa izloženost predstavljena putem PIK, pri ravnotežnoj koncentraciji, je blago povećana kod blage (klirens kreatinina 50-80 mL/min) i umerene (klirens kreatinina 30-50 mL/min) bubrežne insuficijencije nakon primene ponovljene supkutane doze od 40 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa težim oblikom bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <30 mL/min), vrednost PIK pri ravnotežnoj koncentraciji je značajno povećana u proseku za 65% nakon ponovljenih supkutanih doza od 4000 i.j. (40 mg) jednom dnevno (videti Posebna upozorenja i mere opreza: Smanjena funkcija bubrega i Doziranje i način primene: Smanjena funkcija bubrega).

##### Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 i.j./kg (0,25 mg/kg), 50 i.j./kg (0,50 mg/kg) ili 100 i.j./kg (1 mg/kg), farmakokinetika enoksaparin-natrijuma činila se sličnom onoj u kontrolnoj grupi, ali je vrednost PIK bio dva puta veći nego u kontrolnoj grupi.

##### Telesna masa

Nakon ponovljene supkutane doze 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno, prosečna vrednost PIK anti-Xa aktivnosti je blago uvećana pri ravnotežnoj koncentraciji kod gojaznih zdravih dobrovoljaca (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika koji nisu gojazni, dok plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema telesnoj masi kod gojaznih ispitanika manji je pri supkutanoj primeni.

Kada se primenjuje doziranje koje nije podešeno spram telesne mase, ustanovljeno je da nakon jednokratne supkutane doze od 4000 i.j. (40 mg), izloženost anti-Xa aktivnosti je 50% veća kod žena sa malom telesnom masom (<45kg) i 27% veća kod muškaraca sa malom telesnom masom (<57 kg) u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika normalne telesne mase (videti odeljak 4.4).

##### Farmakokinetičke interakcije

Nisu primećene farmakokinetičke interakcije pri istovremenoj primeni enoksaparin-natrijuma i trombolitika.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Pored antikoagulantnih dejstava enoksaparin-natrijuma, nije bilo dokaza neželjenih dejstava pri primeni 15 mg/kg/dan u 13-nedeljnoj studiji toksičnosti kod pacova i pasa i pri primeni 10 mg/kg/dan u 26-nedeljnoj s.c. i i.v. studiji toksičnosti kod pacova i majmuna.

Enoksaparin-natrijum nije pokazao mutagenu aktivnost zasnovano na in vitro ispitivanjima, uključujući Ames test, test mutacije mišijeg limfoma i nema klastogenu aktivnost, zasnovano na humanom *in vitro* testu hromozomalne aberacije limfocita i *in vitro* testu hromozomske aberacije koštane srži kod pacova.

Ispitivanja kod gravidnih ženki pacova i kunića pri s.c. dozama enoksaparin-natrijuma do 30 mg/kg/dan nisu ukazala na to da heparin male molekulske težine poseduje teratogeni potencijal ili fetotoksičnost. Utvrđeno je da enoksaparin-natrijum nema uticaja na plodnost ili reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki pacova pri primeni s.c. doza do 20 mg/kg/dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

#### **Supkutana injekcija:**

Lek Clexane ne treba mešati sa drugim injekcijama ili infuzijama.

#### **Intravenska (bolus) injekcija (samo kod indikacije akutnog STEMI):**

Enoksaparin-natrijum je bezbedno primeniti sa fiziološkim rastvorom (0,9% natrijum-hlorid) ili 5% rastvorom dekstroze u vodi.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

*Clexane, 20 mg/0,2 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Unutrašnje pakovanje je negraduisani injekcioni špric od stakla tip I zapremine 0,5 mL sa fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika (veličine 27G1/2) na kojoj je štitnik izrađen od sintetske poliizopren gume i na kome je fiksirana plastična zaštitna kapica.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lek.

*Clexane, 40 mg/0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Unutrašnje pakovanje je negraduisani injekcioni špric od stakla tip I zapremine 0,5 mL sa fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika (veličine 27G1/2) na kojoj je štitnik izrađen od sintetske poliizopren gume i na kome je fiksirana plastična zaštitna kapica.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lek.

*Clexane, 60 mg/0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Unutrašnje pakovanje je graduisani injekcioni špric od stakla tip I zapremine 1,0 mL sa fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika (veličine 27G1/2) na kojoj je štitnik izrađen od sintetske poliizopren gume i na kome je fiksirana plastična zaštitna kapica.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lek.

*Clexane, 80 mg/0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu*

Unutrašnje pakovanje je graduisani injekcioni špric od stakla tip I zapremine 1,0 mL sa fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika (veličine 27G1/2) na kojoj je štitnik izrađen od sintetske poliizopren gume i na kome je fiksirana plastična zaštitna kapica.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 napunjenih injekcionih špriceva u zaštitnom pakovanju i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD  
Španskih boraca 3/VI, Beograd - Novi Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Clexane, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 20 mg/0,2 mL:

515-01-04867-18-001

Clexane, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 40 mg/0,4 mL:

515-01-04868-18-001

Clexane, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 60 mg/0,6 mL:

515-01-04869-18-001

Clexane, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 80 mg/0,8 mL:

515-01-04870-18-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 08.04.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.07.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00113-2021-8-003 od 21.07.2021.