

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

Enoxaparin Ledraxen, 2,000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici
Enoxaparin Ledraxen, 4,000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici
Enoxaparin Ledraxen, 6,000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici
Enoxaparin Ledraxen, 8,000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2000 i.j. (20 mg)/0,2 ml

Jedna napunjena šprica sadrži 2000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 20 mg) u 0,2 ml vode za injekcije.

4000 i.j. (40 mg)/0,4 ml

Jedna napunjena šprica sadrži 4000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 40 mg) u 0,4 ml vode za injekcije.

6000 i.j. (60 mg)/0,6 ml

Jedna napunjena šprica sadrži 6000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 60 mg) u 0,6 ml vode za injekcije.

8000 i.j. (80 mg)/0,8 ml

Jedna napunjena šprica sadrži 8000 i.j. anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma (što odgovara 80 mg) u 0,8 ml vode za injekcije.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

Enoksaparin natrijumum je biološka supstanca koja se dobija alkalnom depolimerizacijom benzilnog estra heparina dobijenog iz sluznice svinjskog crijeva.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenoj šprici.

Bistar, bezbojan do svijetlo žuti rastvor, pH vrijednost 5,5-7,5 .

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Enoxaparin Ledraxen je indikovano kod odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod umjereno rizičnih i visokorizičnih hirurških bolesnika, posebno onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili opštim hirurškim zahvatima, uključujući onkološke hirurške zahvate
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti kod medikamentozno liječenih bolesnika sa akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću kod kojih je povećan rizik od venske tromboembolije

- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerovatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili hirurški zahvat
- produženo liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprečavanje njihovog ponovljanja kod bolesnika koji boluju od karcinoma
- sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod umjereno rizičnih i visokorizičnih hirurških bolesnika

Tromboembolijski rizik za svakog bolesnika može se procijeniti korištenjem validiranog modela stratifikacije rizika.

- Kod bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparin natrijuma je 2000 i.j. (20 mg) jedanput na dan subkutanom (s.c.) injekcijom. Uvođenje enoksaparin natrijuma u dozi od 2000 i.j. (20 mg) 2 sata prije hirurškog zahvata pokazalo se djelotvornim i sigurnim kod umjereno rizičnih hirurških zahvata.
Kod umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparin natrijumom treba održavati tokom najmanje 7 - 10 dana, nezavisno od statusa oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- Kod bolesnika sa visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparin natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparin natrijumom više od 12 sati prije operacije (npr. kod visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski hirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije hirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom hirurškom zahvatu preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 5 sedmica.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom hirurškom zahvatu u abdomenu ili karlici preporučuje se produžena tromboprofilaksa u trajanju do 4 sedmice.

Profilaksa venske tromboembolije kod medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparin natrijuma je 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom. Liječenje enoksaparin natrijumom propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, nezavisno od statusa oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja dužeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparin natrijum se može primijeniti subkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 i.j./kg (1 mg/kg).

Režim doziranja treba odabrati lekar na osnovu individualne ocjene koja uključuje procjenu tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja. Režim doziranja od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan treba koristiti kod bolesnika bez komplikacija u kojih je rizik od ponovne pojave VTE-a nizak. Režim doziranja od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan treba koristiti kod svih ostalih bolesnika, kao što su gojazni bolesnici, bolesnici sa simptomatskim PE-om, rakom, rekurentnim VTE-om ili proksimalnom trombozom (trombozom ilijačne vene).

Liječenje enoksaparin natrijumom u prosjeku se propisuje na 10 dana. Kada je to prikladno, treba uvesti liječenje oralnim antikoagulantima (vidjeti odlomak "Prelazak sa enoksaparin natrijum na oralne antikoagulanse i obratno" na kraju dijela 4.2).

U produženom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprečavanju njihovog ponavljanja kod bolesnika koji boluju od karcinoma ljekari moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja kod bolesnika.

Preporučena doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan subkutanom injekcijom tokom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan subkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovo procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulansima.

Sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka tokom hemodijalize

Preporučena doza je 100 i.j./kg (1 mg/kg) enoksaparin natrijuma.

Kod bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 i.j./kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog vaskularnog pristupa ili 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog vaskularnog pristupa.

Tokom hemodijalize, enoksaparin natrijum treba injicirati kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu na početku postupka dijalize. Efekat te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje duže nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 i.j./kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima kod kojih se enoksaparin natrijum primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tokom postupaka hemodijalize.

Akutni koronarni sindrom: liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja te liječenje akutnog STEMI-ja

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparin natrijuma je 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati s.c. injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tokom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.

Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, nezavisno o strategiji liječenja.

- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparin natrijuma je jednokratni intravenski (i.v.) bolus od 3000 i.j. (30 mg) plus subkutana doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi subkutana primjena doze od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 i.j. (100 mg) za svaku od prve dvije subkutane doze). Potrebno je istovremeno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju, poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindikovana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (nezavisno o tome da li je specifičan za fibrin ili ne), enoksaparin natrijum treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitičke terapije.

- o Za doziranje kod bolesnika starosti od ≥ 75 godina, vidjeti odjeljak "Starije osobe".

- o Kod bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja subkutana doza enoksaparin natrijuma primijenjena manje od 8 sati prije naduvavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja subkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije naduvavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparin natrijuma od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparin natrijuma kod pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

Kod svih indikacija osim STEMI-ja nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika, osim ako im je narušena bubrežna funkcija (vidjeti odjeljak "Oštećenje funkcije bubrega" u nastavku i dio 4.4).

Za liječenje akutnog STEMI-ja kod starijih bolesnika starosti od ≥ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti subkutanom dozom od 75 i.j./kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 i.j. [75 mg] samo za svaku od prve dvije

subkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja subkutanom dozama od 75 i.j./kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje kod starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odjeljak "Oštećenje funkcije bubrega" u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2) i zato je kod tih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

- Teško oštećenje funkcije bubrega

Enoksaparin natrijum se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji kod svih indikacija osim sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Tablica za doziranje kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15-30 ml/min).

Indikacija	Režim doziranja
Profilaksa venske tromboembolijske bolesti	2000 i.j. (20 mg) s.c. jedanput na dan
Liječenje DVT-a i PE-a	100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Produženo liječenje DVT-a i PE-a kod bolesnika koji boluju od karcinoma	100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja	100 IU/kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. jedanput na dan
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici mlađi od 75 godina)	1 x 3000 i.j. (30 mg) i.v. bolusom plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c., a zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. svaka 24 sata
Liječenje akutnog STEMI-ja (bolesnici stariji od 75 godina)	Bez početne i.v. bolusne doze, 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c., a zatim 100 i.j./kg (1 mg/kg) tjelesne težine s.c. svaka 24 sata

* Preporučena prilagođavanja doze se ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

- Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze kod bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 - 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje.

Način primjene

Enoksaparin Ledraxen ne smije se primijenjivati intramuskularnim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon hirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produženo liječenje DVT-a i PE-a kod bolesnika koji boluju od karcinoma, te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparin natrijum treba primjenjivati subkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje subkutana injekcija.
- Za sprečavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize, enoksaparin natrijum se primjenjuje kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu.

Napunjena šprica za jednokratnu upotrebu odmah je spremna za korištenje.

- Tehnika subkutanog injiciranja:

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparin natrijum se primjenjuje dubokom subkutanom injekcijom.

Kako ne bi došlo do gubitka lijeka kod upotrebe napunjenih šprica, nemojte prije primjene injekcije uklanjati mjehurić zraka iz šprice. Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, upotrebite građiranu napunjenu špricu i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. Imajte na umu da u nekim slučajevima zbog oznaka na šprici neće biti moguće prilagoditi volumen na tačnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralni ili posterolateralni dio zida abdomena, naizmjenično na lijevu i desnu stranu.

Iglu treba uvesti cijelom dužinom vertikalno u kožni nabor, koji treba nježno držati palcem i kažiprstom. Kožni nabor se ne smije otpustiti sve do završetka injekcije. Mjesto aplikacije ne smije se trljati nakon primjene.

Napomena za napunjene šprice opremljene sigurnosnim sistemom, sigurnosni sistem se ručno aktivira na kraju injekcije (vidjeti uputstvo u dijelu 6.6).

U slučaju samoinjiciranja, bolesnika treba uputiti da slijedi uputstvo navedeno u uputstvu za pacijenta, koja se nalazi u pakovanju ovog lijeka.

- Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI):
Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje subkutana injekcija.
Za intravensku injekciju se može upotrebiti napunjena šprica.

Enoksaparin natrijum treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati ni primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparin natrijuma s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dovoljnom količinom fiziološkog rastvora ili rastvorom glukoze prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparin natrijuma kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparin natrijum se može sigurno primjenjivati zajedno s fiziološkim rastvorom (0,9%) ili vodenim rastvorom glukoze (5%).

- Početna bolusna doza od 3000 i.j. (30 mg)
Za početnu bolusnu dozu od 3000 i.j. (30 mg), uzmite enoksaparin natrijum u građiranoj napunjenoj šprici i izbacite višak zapremine tako da u njoj ostane samo 3000 i.j. (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 i.j. (30 mg) tada možete injicirati direktno u intravensku liniju.
- Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja subkutana doza primijenjena više od 8 sati prije naduvavanja balona
Kod bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja subkutana doza primijenjena više od 8 sati prije naduvavanja balona.

Da bi se osigurala tačnost male zapremine koju treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 i.j./ml (3 mg/ml).

Da bi se dobio rastvor od 300 i.j./ml (3 mg/ml) preporučuje se koristiti napunjenu brizgalicu sa 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin natrijuma i infuzijska vrećica volumena 50 ml (s fiziološkim rastvorom [0,9%] ili vodenim rastvorom glukoze [5%]) na sljedeći način:

Špricom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tečnost. Injicirajte sav sadržaj napunjene šprice sa 6000 i.j. (60 mg) enoksaparin natrijuma u 20 ml rastvora koji je preostao u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Špricom izvucite potrebnu zapreminu razrijeđenog rastvora za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, zapremina koju treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednačine [zapremina razrijeđenog rastvora (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Preporučuje se da se razrjeđivanje sprovede neposredno prije primjene.

Volumen koji treba injicirati kroz intravensku liniju nakon završetka razrjeđivanja do koncentracije od 300 i.j./ml (3 mg/ml)

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 i.j./kg (0.3 mg/kg)		Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 i.j. (3 mg) / ml
[kg]	i.j.	[mg]	[ml]
45	1350	13.5	4.5
50	1500	15	5
55	1650	16.5	5.5
60	1800	18	6
65	1950	19.5	6.5
70	2100	21	7
75	2250	22.5	7.5
80	2400	24	8
85	2550	25.5	8.5
90	2700	27	9
95	2850	28.5	9.5
100	3000	30	10
105	3150	31.5	10.5
110	3300	33	11
115	3450	34.5	11.5
120	3600	36	12
125	3750	37.5	12.5
130	3900	39	13
135	4050	40.5	13.5
140	4200	42	14
145	4350	43.5	14.5
150	4500	45	15

- Injekcija u arterijsku liniju:

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sistema za dijalizu radi sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparin natrijum na oralne antikoagulanse i obratno

- *Prelazak s enoksaparin natrijum na antagoniste vitamina K i obratno*

Kliničko praćenje i laboratorijske pretrage (protrombinsko vrijeme izraženo kao internacionalni normalizirani omjer [engl. *international normalized ratio*, INR] moraju se intenzivirati radi praćenja efekta antagonista vitamina K.

Budući da je potrebno određeno vrijeme da antagonist vitamina K postigne svoj maksimalan efekat, liječenje enoksaparin natrijumom treba nastaviti u stalnoj dozi onoliko dugo koliko je potrebno da se INR održi unutar željenog terapijskog raspona za određenu indikaciju u dva uzastopna testa.

Kod bolesnika koji trenutno primaju antagonist vitamina K, njegovu primjenu treba prekinuti, a prvu dozu enoksaparin natrijuma primijeniti kada INR padne ispod ciljnog terapijskog raspona.

- *Prelazak s enoksaparin natrijum na direktne oralne antikoagulanse (DOAK) i obratno*

Kod bolesnika koji trenutno primaju enoksaparin natrijum, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparin natrijuma, u skladu s informacijama iz sažetka karakteristika lijeka za DOAK.

Kod bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparin natrijuma treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

Ako ljekar odluči primijeniti antikoagulaciju kod epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, preporučuje se pažljivo neurološko praćenje zbog rizika od neuraksijalnih hematoma (vidjeti dio 4.4).

- Pri dozama koje se koriste za profilaksu

Između posljednje injekcije enoksaparin natrijuma u profilaktičkim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 12 sati bez ikakvih uboda.

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također mora proći najmanje 12 sati.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 24 sata.

Uvođenje enoksaparin natrijuma u dozi od 20 mg i.j. (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

- Pri dozama koje se koriste za liječenje

Između posljednje injekcije enoksaparin natrijuma u terapijskim dozama i uvođenja igle ili katetera mora proći razdoblje od najmanje 24 sata bez ikakvih uboda (vidjeti i dio 4.3).

Kada se koriste kontinuirane tehnike, prije uklanjanja katetera također moraju proći najmanje 24 sata.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina od 15 do 30 ml/min, razmotrite udvostručenje vremena do uboda/uvođenja ili uklanjanja katetera na najmanje 48 sati.

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 i.j./kg [0,75 mg/kg] dvaput na dan ili 100 i.j./kg [1 mg/kg] dvaput na dan) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparin natrijuma kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Nivo aktivnosti anti-Xa i dalje je mjerljiv u tim vremenskim tačkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu garancija da će se izbjeći neuraksijalni hematom.

Isto tako, razmislite o tome da ne primijenite enoksaparin natrijum najmanje 4 sata nakon spinalne/epiduralne punkcije ili uklanjanja katetera. Vremenski razmak mora se zasnivati na ocjeni koristi i rizika, uzimajući u obzir i rizik od tromboze i rizik od krvarenja u kontekstu postupka i bolesnikovih faktora rizika.

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparin natrijum je kontraindikovano kod bolesnika sa:

- preosjetljivošću na enoksaparin natrijum, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekulske mase ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- anamnezom imunološki posredovane heparinom izazvane trombocitopenije (HIT) u prethodnih 100 dana ili prisutnošću cirkulirajućih antitijela (vidjeti i dio 4.4)
- aktivnim klinički značajnim krvarenjem i stanjima kod kojih postoji visok rizik od krvarenja, uključujući nedavno pretrpljen hemoragijski moždani udar, gastrointestinalni ulkus, prisutnost maligne novotvorine kod koje postoji visok rizik od krvarenja, nedavno proveden hirurški zahvat na mozgu, kičmi ili očima, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- spinalnom ili epiduralnom anestezijom ili lokoregionalnom anestezijom kada je enoksaparin natrijum primijenjen za liječenje unutar prethodna 24 sata (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

• Opšte

Enoksaparin natrijum i drugi heparini niske molekulske mase ne mogu se međusobno zamjenjivati (jedinicu za jedinicu). Ti se lijekovi razlikuju prema načinu proizvodnje, molekulskoj masi, specifičnoj anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, jedinicama, dozama te kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. To dovodi do razlika u farmakokinetici i povezanim biološkim aktivnostima (npr. antitrombinskoj aktivnosti i trombocitnim interakcijama). Zato se pažljivo moraju razmotriti i slijediti uputstva za primjenu specifičnu za svaki pojedini lijek.

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

Primjena enoksaparin natrijuma kontraindикована je kod bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulišućih antitijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulišuća antitijela mogu biti prisutna tokom nekoliko godina.

Enoksaparin natrijum se mora primjenjivati sa posebnim oprezom kod bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulišućih antitijela. Odluka o primjeni enoksaparin natrijuma u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrijuma ili lepirudina).

- *Praćenje broja trombocita*

Liječenje bolesnika s brojem trombocita ispod 80g/L koji boluju od karcinoma jedino je moguće razmotriti od slučaja do slučaja te je preporučeno pažljivo praćenje.

Rizik od HIT-a posredovanog antitijelima postoji i kod heparina niske molekulske mase. Ako dođe do trombocitopenije, ona obično nastupa između 5. i 21. dana nakon početka liječenja enoksaparin natrijumom.

Rizik od HIT-a veći je kod postoperativnih bolesnika, i to prvenstveno nakon hirurških zahvata na srcu, kao i kod onkoloških bolesnika.

Zato se preporučuje da se odredi broj trombocita prije početka liječenja enoksaparin natrijumom i redovno da se kontroliše tokom liječenja.

Ako postoje klinički simptomi koji ukazuju na HIT (bilo koja nova epizoda arterijske i/ili venske tromboembolije, bolna kožna lezija na mjestu aplikacije te alergijska ili anafilaktoidna reakcija tokom liječenja), treba odrediti broj trombocita. Bolesnici moraju biti svjesni da se ti simptomi mogu pojaviti i da u tom slučaju o njima moraju obavijestiti svog ljekara porodične medicine.

U praksi, ako se primijeti i potvrdi značajan pad broja trombocita (30 - 50% prvobitne vrijednosti), liječenje enoksaparin natrijumom mora se odmah prekinuti, a bolesnika prebaciti na neku drugu, neheparinsku antikoagulacijsku terapiju.

- *Krvarenje*

Kao i kod drugih antikoagulansa, krvarenje se može javiti na bilo kojem mjestu. Ako dođe do krvarenja, treba utvrditi izvor krvarenja i uvesti odgovarajuće liječenje.

Kao i svaki drugi antikoagulans, enoksaparin natrijum mora se primjenjivati uz oprez kod stanja kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja, kao što su:

- poremećaj hemostaze
- peptički ulkus u anamnezi
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar
- teška arterijska hipertenzija
- nedavna dijabetička retinopatija
- neurološki ili oftalmološki hirurški zahvat
- istovremena primjena lijekova koji utiču na hemostazu (vidjeti dio 4.5)

- *Laboratorijske pretrage*

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparin natrijum ne utiče značajno na vrijeme krvarenja ni opšte parametre zgrušavanja krvi, a ne utiče ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

Kad se primjenjuje u većim dozama, može doći do produženja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT). Budući da produženje aPTV-a i ACT-a nisu u linearnoj korelaciji s povećanjem antitrombotske aktivnosti enoksaparin natrijuma, nisu prikladna ni pouzdana mjerenja za praćenje aktivnosti enoksaparin natrijuma.

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija ne smiju se izvoditi unutar 24 sata od primjene enoksaparin natrijuma u terapijskim dozama (vidjeti i dio 4.3).

Kod primjene enoksaparin natrijuma tokom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparin natrijum primjenjuje u dozama od 4000 i.j.

(40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod upotrebe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istovremene primjene dodatnih lijekova koji utiču na hemostazu, poput nesteroidnih protivupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i kod bolesnika koji u anamnezi imaju hirurški zahvat na kičmenom stubu ili deformaciju kičmenog stuba.

Da bi se smanjio mogući rizik od krvarenja povezanog s primjenom enoksaparin natrijuma tokom epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili spinalne punkcije, treba uzeti u obzir farmakokinetički profil enoksaparin natrijuma (vidjeti dio 5.2). Postavljanje i uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je provesti kada je antikoagulacijski efekat enoksaparin natrijuma nizak; međutim, tačno vrijeme do postizanja dovoljno niskog antikoagulacijskog efekta kod svakog pojedinog bolesnika nije poznato. Potrebno je dodatno razmotriti primjenu kod bolesnika kojima je klirens kreatinina 15 - 30 ml/min jer je kod njih eliminacija enoksaparina dugotrajnija (vidjeti dio 4.2).

Ako ljekar odluči primijeniti antikoagulans u kontekstu epiduralne ili spinalne anestezije/analgezije ili lumbalne punkcije, moraju se provoditi česte kontrole kako bi se uočili bilo kakvi znakovi i simptomi neuroloških oštećenja, kao što su bol u središnjem dijelu leđa, senzorni i motorički deficiti (utrnulost ili slabost u donjim ekstremitetima) te disfunkcija crijeva i/ili mokraćnog mjehura. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave pojavu bilo kojeg od prethodno navedenih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na znakove ili simptome spinalnog hematoma, potrebni su hitna dijagnoza i liječenje, što uključuje i razmatranje dekompresije kičmene moždine, iako takvo liječenje možda neće spriječiti ni poništiti neurološke posljedice.

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

Kod primjene heparina niske molekulske mase prijavljeni su nekroza kože i kožni vaskulitis, koji zahtijevaju trenutni prekid liječenja.

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon vaskularnog pristupa tokom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se tačno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparin natrijuma. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvodnica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvodnicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje i.v./s.c. injekcije enoksaparin natrijuma. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparin natrijumom, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvodnice. Mjesto na kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

- *Akutni infektivni endokarditis*

Primjena heparina obično se ne preporučuje kod bolesnika s akutnim infektivnim endokarditisom, zbog rizika od cerebralnog krvarenja. Ako se takva primjena smatra apsolutno neophodnom, odluka se mora donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

Primjena enoksaparin natrijuma za tromboprofilaksu kod bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. Kod bolesnika s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koji su primali enoksaparin natrijum za tromboprofilaksu prijavljeni su izolovani slučajevi tromboze umjetnog srčanog zaliska. Ometajući faktori, uključujući podležeću bolest i nedovoljno kliničkih podataka, ograničavaju ocjenu tih slučajeva. Neki od tih slučajeva zabilježeni su kod trudnica kod kojih je tromboza uzrokovala smrt majke i ploda.

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

Primjena enoksaparin natrijuma za tromboprofilaksu kod trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom kod trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparin natrijum (100 i.j./kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon

stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolovani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparin natrijum za tromboprolaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

- *Starije osobe*

Kod starijih osoba nije primijećena povećana sklonost krvarenju kod primjene doza iz profilaktičkog raspona. Stariji bolesnici (posebno oni u dobi od 80 ili više godina) mogu imati povećan rizik od komplikacija krvarenja kod primjene terapijskog raspona doza. Kod bolesnika starijih od 75 godina koji se liječe zbog STEMI-ja preporučuje se pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

- *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije povećana je izloženost enoksaparin natrijumom, što povećava rizik od krvarenja. Kod tih se bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje, a može se razmotriti i biološko praćenje određivanjem anti-Xa aktivnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Enoksaparin natrijum se ne preporučuje za bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 15 ml/min) zbog nedovoljno podataka o primjeni u toj populaciji u svim indikacijama osim sprečavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tokom hemodijalize.

Zbog značajno povećane izloženosti enoksaparin natrijumu kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 - 30 ml/min), preporučuje se prilagoditi doze u terapijskom i profilaktičkom rasponu (vidjeti dio 4.2).

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina: 30 - 50 ml/min) i blagim (klirens kreatinina: 50 - 80 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije.

- *Oštećenje funkcije jetre*

Enoksaparin natrijum treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagođavanje doze na osnovu praćenja nivoa aktivnosti anti-Xa nije pouzdano kod bolesnika s cirozom jetre, pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

- *Niska tjelesna težina*

Kod žena i muškaraca niske tjelesne težine (< 45 kg odnosno < 57 kg) primijećeno je povećanje izloženosti enoksaparin natrijumu u profilaktičkim dozama (neprikladnim tjelesnoj težini), koje može povećati rizik od krvarenja. Zato se kod tih bolesnika preporučuje pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 5.2).

- *Gojazni bolesnici*

Gojazni bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod gojaznih bolesnika (ITM > 30 kg/m²) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

- *Hiperkalijemija*

Heparin može suprimirati (smanjivati) lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), posebno kod bolesnika sa šećernom bolešću, hroničnim zatajenjem bubrega i ranije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povećavaju nivo kalijuma (vidjeti dio 4.5). Treba redovno kontrolisati nivo kalijuma u plazmi, posebno kod rizičnih bolesnika.

- *Sljedivost*

Heparini niske molekulske mase su biološki lijekovi. Kako bi se unaprijedila sljedivost heparina niske molekulske mase, preporučuje se da zdravstveni radnici zabilježe zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka u bolesnikov zdravstveni karton.

- *Natrijum*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. zanemarive količine.

- *Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)*

Prijavljena je akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) nepoznate učestalosti povezana s liječenjem enoksaparinom. U vrijeme propisivanja lijeka potrebno je obavijestiti bolesnike o znakovima i simptomima te ih pažljivo pratiti zbog kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu enoksaparina i razmotriti zamjensko liječenje (u skladu sa potrebama).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Ne preporučuje se istovremena primjena:

- *Lijekovi koji utiču na hemostazu (vidjeti dio 4.4)*

Preporučuje se da se primjena nekih lijekova koji utiču na hemostazu prekine prije uvođenja enoksaparin natrijuma, osim u slučajevima u kojima je njihova primjena strogo indicirana. Ako je ova kombinacija indicirana, enoksaparin natrijum treba primjenjivati uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje kada je to prikladno. Među te lijekove ubrajaju se:

- sistemski salicilati, acetilsalicilna kiselina u protivupalnim dozama te NSAID-ovi, uključujući ketorolak
- ostali trombolitici (npr. alteplaza, reteplaza, streptokinaza, tenekteplaza, urokinaza) i antikoagulansi (vidjeti dio 4.2)

Istovremena primjena uz oprez:

Sljedeći se lijekovi mogu primjenjivati zajedno s enoksaparin natrijumom uz oprez:

- *Ostali lijekovi koji utiču na hemostazu, kao što su:*

- inhibitori agregacije trombocita, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u antiagregacijskoj dozi (kardioprotekcija), klopidoogrel, tiklopidin i antagoniste glikoproteina IIb/IIIa indicirane kod akutnog koronarnog sindroma zbog rizika od krvarenja
- dekstran 40
- sistemski glukokortikoidi

- *Lijekovi koji povećavaju nivo kalijuma:*

Lijekovi koji povećavaju nivo kalijuma u serumu mogu se primjenjivati istovremeno sa enoksaparin natrijumom uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentnu barijeru kod ljudi tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze fetotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3). Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da enoksaparin minimalno prolazi kroz placentu.

Enoksaparin natrijum se smije primjenjivati tokom trudnoće samo ako ljekar utvrdi da postoji jasna potreba.

Trudnice koje primaju enoksaparin natrijum treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili prekomjerne antikoagulacije te ih treba upozoriti na rizik od krvarenja. Sveukupno, podaci pokazuju da nema dokaza povećanog rizika od krvarenja, trombocitopenije i osteoporoze u odnosu na rizik kod žena koje nisu trudne, osim rizika primjećenog kod trudnica s umjetnim srčanim zaliscima (vidjeti dio 4.4).

Ako se planira epiduralna anestezija, preporučuje se prije toga prekinuti primjenu enoksaparin natrijuma (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenu obliku u majčino mlijeko kod ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

Oralna apsorpcija enoksaparin natrijuma je malo vjerovatna. Enoksaparin Ledraxen se može primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju enoksaparin natrijuma na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala nikakav efekat na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Enoksaparin natrijum ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Enoksaparin natrijum se ocjenjivao kod više od 15 000 bolesnika koji su primali enoksaparin natrijum u kliničkim ispitivanjima. To je uključivalo 1776 slučajeva profilakse duboke venske tromboze nakon ortopedskog ili abdominalnog hirurškog zahvata kod bolesnika s rizikom od tromboembolijskih komplikacija, 1169 slučajeva profilakse duboke venske tromboze kod medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću, 559 slučajeva liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, 1578 slučajeva liječenja nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca te 10 176 slučajeva liječenja akutnog STEMI-ja.

Režim liječenja enoksaparin natrijumom koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se zavisno od indikacije. Doza enoksaparin natrijuma iznosila je 4000 i.j. (40 mg) s.c. jednom dnevno za profilaksu duboke venske tromboze nakon hirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparin natrijum u subkutanoj dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u subkutanoj dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. Kod kliničkih ispitivanja primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparin natrijumom uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 i.j. (30 mg), nakon koje se primjenjivala subkutana doza od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim ispitivanjima su najčešće prijavljena neželjena dejstva kao što su krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dio 4.4 i odlomak "Opis odabranih neželjenih dejstava" u nastavku).

Sigurnosni profil enoksaparina za produženo liječenje DVT-a i PE-a kod bolesnika koji boluju od karcinoma sličan je sigurnosnom profilu enoksaparina za liječenje DVT-a i PE-a.

Prijavljena je akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana s liječenjem enoksaparinom (vidjeti dio 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Ostala neželjena dejstva primjećena u kliničkim ispitivanjima i prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet (* označava neželjena dejstva prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet) navedena su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definisana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sistema neželjena dejstva su navedena u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- Često: krvarenje, hemoragijska anemija*, trombocitopenija, trombocitoza
- Rijetko: eozinofilija*, slučajevi imunoalergijske trombocitopenije s trombozom; u nekima od tih slučajeva tromboza je dovela do komplikacija infarkta organa ili ishemije ekstremiteta (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji imunološkog sistema

- Često: alergijska reakcija

- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji nervnog sistema

- Često: glavobolja*

Vaskularni poremećaji

- Rijetko: hematom kičmenog stuba* (ili neuraksijalni hematom). Ta neželjena dejstva su dovela do različitih stepena neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji jetre i žuči

- Vrlo često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (uglavnom transaminaze > 3 puta iznad gornje granice normale)
- Manje često: hepatocelularno oštećenje jetre*
- Rijetko: holestatsko oštećenje jetre*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: urtikarija, svrbež, eritem
- Manje često: bulozni dermatitis
- Rijetko: alopecija*, kožni vaskulitis*, nekroza kože* koja se obično razvija na mjestu aplikacije (tim fenomenima obično prethode purpura ili eritemski plakovi, infiltrirani i bolni). Noduli na mjestu aplikacije* (upalni noduli, koji nisu cistične tvorevine koje sadrže enoksaparin). Oni se povlače nakon nekoliko dana i ne bi trebali dovesti do prekida liječenja.
- Nepoznato: akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema, vezivnog tkiva i kostiju

- Rijetko: osteoporoza* nakon dugotrajne terapije (duže od 3 mjeseca)

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Često: hematom na mjestu aplikacije, bol na mjestu aplikacije, ostale reakcije na mjestu aplikacije (kao što su edem, krvarenje, preosjetljivost, upala, masa, bol ili reakcija)
- Manje često: lokalna nadraženost; nekroza kože na mjestu aplikacije

Pretrage

- Rijetko: hiperkalijemija* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

Opis odabranih neželjenih dejstava

Krvarenja

Uključivala su velika krvarenja, prijavljena kod najviše 4,2% bolesnika (hirurških bolesnika). Neki od tih slučajeva imali su smrtni ishod. Kod hirurških bolesnika komplikacije krvarenja smatrale su se velikima: (1) ako je krvarenje uzrokovalo značajan klinički događaj ili (2) ako je krvarenje bilo praćeno padom vrijednosti hemoglobina za ≥ 2 g/dl ili transfuzijom 2 ili više jedinica krvnih pripravaka.

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

Kao i kod drugih antikoagulansa, krvarenje može nastupiti ako su prisutni s njime povezani faktori rizika poput: organskih lezija sklonih krvarenju, invazivnih postupaka ili istovremene primjene lijekova koji utiču na hemostazu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Organski sistem	Profilaksa kod hirurških bolesnika	Profilaksa kod medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje kod bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produženo liječenje DVT-a i PE-a kod bolesnika koji boluju od karcinoma	Liječenje bolesnika sa nestabilnom anginom infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje bolesnika sa akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Vrlo često: krvarenje^a</i> <i>Rijetko: retroperitonejsko krvarenje</i>	<i>Često: krvarenje^a</i>	<i>Vrlo često: krvarenje^a</i> <i>Manje često: intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje</i>	<i>Često^b: krvarenje</i>	<i>Često: krvarenje^a</i> <i>Rijetko: retroperitonejsko krvarenje</i>	<i>Često: krvarenje^a</i> <i>Manje često: intrakranijalno krvarenje, retroperitonejsko krvarenje</i>

^a kao što su: hematoma, ekhimoza (osim na mjestu injiciranja), hematoma oko rane, hematurija, epistaksa i gastrointestinalno krvarenje.

^b učestalost se temelji na retrospektivnom ispitivanju iz registra koje uključuje 3526 bolesnika (vidjeti dio 5.1)

Trombocitopenija i tromboza (vidjeti dio 4.4 Praćenje broja trombocita)

Organski sistem	Profilaksa kod hirurških bolesnika	Profilaksa kod medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje kod bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produženo liječenje DVT-a i PE-a kod bolesnika koji boluju od karcinoma	Liječenje bolesnika sa nestabilnom anginom infarktom miokarda bez Q-zupca	Liječenje bolesnika sa akutnim STEMI-jem
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<i>Vrlo često: trombocitoza^c</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Vrlo često: trombocitoza^c</i> <i>Često: trombocitopenija</i>	<i>Nepoznato: trombocitopenija</i>	<i>Manje često: trombocitopenija</i>	<i>Često: trombocitoza^c</i> <i>trombocitopenija</i> <i>Vrlo rijetko: imunoalergijska trombocitopenija</i>

^c Povišen nivo trombocita > 400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primjene enoksaparin natrijuma kod djece nije utvrđena (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparin natrijumom nakon intravenske, ekstrakorporalne ili subkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparin natrijum apsorbovati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulantna dejstva mogu se u velikoj mjeri neutralizovati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina zavisi od injicirane doze enoksaparin natrijuma; ako je enoksaparin natrijum primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutrališe antikoagulantno dejstvo 100 i.j. (1 mg) enoksaparin natrijuma. Ako se enoksaparin natrijum injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 i.j. (1 mg) enoksaparin natrijuma. Ako je od injekcije enoksaparin natrijuma prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparin natrijuma nikada se u potpunosti ne neutralizuje (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotik, heparinska grupa.

ATC kod: B01A B05

Enoxaparin Ledraxen je sličan biološki lijek.

Farmakodinamska dejstva

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Aktivna supstanca je natrijumova so.

U pročišćenom sistemu *in vitro*, enoksaparin natrijum ostvaruje snažnu anti-Xa aktivnost (približno 100 i.j./mg) i slabu anti-IIa ili antitrombinsku aktivnost (približno 28 i.j./mg), uz omjer od 3,6. U tim antikoagulacijskim aktivnostima posreduje antitrombin III (ATIII), što kod ljudi dovodi do antitrombotske aktivnosti.

Osim anti-Xa i anti-IIa aktivnosti, kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika te u nekliničkim modelima utvrđena su i dodatna antitrombotska i protivupalna svojstva enoksaparina.

Ona uključuju ATIII zavisnu inhibiciju drugih faktora zgrušavanja, npr. faktora VIIa, indukciju otpuštanja endogenog inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), kao i smanjeno otpuštanje von Willebrandova faktora (vWF) iz vaskularnog endotela u krvotok. Poznato je da ti faktori pridonose sveukupnom antitrombotskom efektu enoksaparin natrijuma.

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparin natrijum ne utiče značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparin natrijum može produžiti aPTV 1,5 - 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri pik aktivnosti.

Klinička efikasnost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s hirurškim zahvatom

- Produžena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog hirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produžene profilakse kod bolesnika podvrgnutih hirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvobitno (tokom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparin natrijumom u subkutanoj dozi od 4000 i.j. (40 mg), randomizovano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparin natrijum u dozi od 4000 i.j. (40 mg) (n=90) s.c. jedanput na dan ili placebo (n=89) tokom 3 sedmice. Incidencija DVT-a tokom produžene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparin natrijuma nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tabeli.

	Enoksaparin natrijum 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan subkutano n (%)	Placebo jedanput na dan subkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produženu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
*p-vrijednost naspram placeba = 0,008		
#p-vrijednost naspram placeba = 0,537		

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta hirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tokom hospitalizacije) bila liječena enoksaparin natrijumom u subkutanoj dozi od 4000 i.j. (40 mg), randomizovana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparin natrijumom u dozi od 4000 i.j. (40 mg) (n=131) s.c. jednom dnevno ili placebo (n=131) tokom 3 sedmice. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tokom produžene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparin natrijum nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparin natrijum [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p=0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparin natrijum [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p < 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između grupe liječene enoksaparin natrijumom i one koja je primala placebo.

- Produžena profilaksa DVT-a nakon onkološkog hirurškog zahvata

Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverosedmičnog i jednododmičnog režima profilakse enoksaparin natrijumom kod 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom hirurškom zahvatu u abdomenu ili karlici. Bolesnici su primali enoksaparin natrijum (4000 i.j. [40 mg] s.c.) svakodnevno tokom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizovani za primanje enoksaparin natrijuma ili placeba tokom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tokom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparin natrijumom tokom četiri sedmice nakon onkološkog hirurškog zahvata u abdomenu ili karlici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u poređenju s jednododmičnom profilaksom enoksaparin natrijumom. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepe faze iznosila je 12,0% (n=20) u grupi koja je primala placebo te 4,8% (n=8) u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom; p=0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% prema 5,5% [n=23 prema 9], p=0,01). Nije bilo razlika u procentima krvarenja ili drugih komplikacija tokom dvostruko slijepog perioda i tokom perioda praćenja.

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti kod medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću za koju se očekuje da će ograničiti pokretljivost

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim grupama, enoksaparin natrijum u dozi od 2000 i.j. (20 mg) ili 4000 i.j. (40 mg) subkutano jednom dnevnom uspoređivao se sa placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tokom akutne bolesti (što se definisalo kao dužina hodne pruge < 10 metara tokom ≤ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili komplikovanom hroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim sa najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≥ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te hronično srčano ili respiratorno zatajenje).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 i.j. (40 mg) s.c. jedanput na dan, enoksaparin natrijum je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tabeli.

	Enoksaparin natrijum 2000 i.j. (20 mg) jedanput na dan subkutano n (%)	Enoksaparin natrijum 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan subkutano n (%)	Placebo n (%)
Svi medikamentozno liječeni bolesnici koji su primali terapiju tokom akutne bolesti	287 (100)	291 (100)	288 (100)
Ukupni VTE (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
• Ukupni DVT (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
• Proksimalni DVT (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
VTE = venski tromboembolijski događaji koji su uključivali DVT, PE i smrtnu slučajevu za koje se smatralo da im je uzrok tromboembolija *p-vrijednost u odnosu na placebo = 0,0002			

Približno 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, incidencija VTE-a i dalje je bila značajno niža u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom u dozi od 4000 i.j. (40 mg) nego u onoj koja je primala placebo.

Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u grupi koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom u dozi od 2000 i.j. (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u grupi koja je primala enoksaparin natrijum u dozi od 4000 i.j. (40 mg).

Liječenje duboke venske tromboze praćene plućnom embolijom ili bez nje

U multicentričnom ispitivanju s paralelnim grupama, 900 bolesnika s akutnim DVT-om donjih ekstremiteta, praćenim PE-om ili bez njega, bilo je randomizovano za bolničko liječenje (i) enoksaparin natrijumom u dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) s.c. jedanput na dan, (ii) enoksaparin natrijumom u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili (iii) intravenskim bolusom heparina (5000 i.j.) nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija (primijenjena radi postizanja aPTV-a od 55 do 85 sekundi). U ispitivanju je randomizovano ukupno 900 bolesnika i svi su bili liječeni. Svi su bolesnici primali i varfarin natrijum (doza se prilagođavala prema protrombinskom vremenu radi postizanja INR-a od 2,0 do 3,0), počevši 72 sata nakon početka liječenja enoksaparin natrijumom ili standardnim heparinom pa tokom perioda od 90 dana. Liječenje enoksaparin natrijumom ili standardnim heparinom primjenjivalo se tokom najmanje 5 dana i do postizanja ciljnog INR-a uz varfarin natrijum. Oba režima liječenja enoksaparin natrijumom bila su ekvivalentna liječenju standardnim heparinom s obzirom na smanjenje rizika od rekurentne venske tromboembolije (DVT-a i/ili PE-a). Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tabeli.

	Enoksaparin natrijum 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan subkutano n (%)	Enoksaparin natrijum 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan subkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni 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) *Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su: - enoksaparin natrijum jedanput na dan naspram heparina (-3,0 do 3,5) - enoksaparin natrijum svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7)			

Stopa velikih krvarenja iznosila je 1,7% u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom u dozi od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, 1,3% u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan te 2,1% u grupi koja je primala heparin.

Produženo liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprječavanje njihovog ponavljanja kod bolesnika koji boluju od karcinoma

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, prijavljene stope ponovljenih VTE-a kod bolesnika liječenih enoksaparinom koji se primjenjuje jedanput ili dva puta dnevno tokom 3 do 6 mjeseci izgledaju usporedivo s onima liječenih varfarinom.

Učinkovitost u stvarnom okruženju procijenjena je u kohorti od 4451 bolesnika sa simptomatskom VTE-om koji boluju od karcinoma iz internacionalnog registra bolesnika koji imaju VTE i druga trombotska stanja (RIETE). 3526 bolesnika primalo je enoksaparin subkutano u razdoblju do 6 mjeseci, a 925 bolesnika subkutano je primalo tinzaparin ili dalteparin. Među 3526 bolesnika koji su liječeni enoksaparinom, 891 bolesnik liječen je s 1,5 mg/kg jedanput dnevno kao početno liječenje i produženo liječenje u razdoblju do 6 mjeseci (samo jedanput dnevno), 1854 bolesnika primali su početni režim doziranja od 1,0 mg/kg dva puta dnevno i produženo liječenje tokom do 6 mjeseci (samo dva puta dnevno), a 687 bolesnika primalo je 1,0 mg/kg dva puta dnevno kao početno liječenje nakon čega je slijedilo 1,5 mg/kg jedanput dnevno (prvo dva puta dnevno, a zatim jedanput dnevno) kao produženo liječenje u razdoblju do 6 mjeseci. Srednje trajanje liječenja do promjene režima doziranja iznosilo je 17 dana, a medijan trajanja liječenja do promjene režima doziranja iznosio je 8 dana. Nije bilo značajne razlike u stopi ponavljanja VTE-a između dvije grupe liječenja (vidjeti tablicu), pri čemu je enoksaparin zadovoljavao unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,5 (HR prilagođen relevantnim kovarijatama 0,817; 95% CI: 0,499-1,336). Nije bilo statistički značajne razlike između dviju liječenih grupa s obzirom na relativne rizike od velikog (smrtonosnog ili nesmrtonosnog) krvarenja i smrti zbog bilo kojeg uzroka (vidjeti tabelu).

Tabela. Učinkovitost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin / drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
-------	-----------------------	--	--

Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Velika krvarenja	111(3,1%)	18 (1,9 %)	1,522, [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Dole u nastavku nalazi se pregled ishoda prema režimu liječenja koji je korišten u ispitivanju RIETECAT među ispitanicima koji su 6 mjeseci učestvovali u ispitivanju:

Tabela. Ishodi nakon 6 mjeseci kod bolesnika koji su završili liječenje od 6 mjeseci, prema različitim režimima doziranja

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin svi režimi doziranja N=1432	Enoksaparin - svi režimi doziranja					Drugi heparini niske molekulsk e mase - odobreni u EU N=428
		Enoksaparin jedanput dnevno N=444	Enoksaparin dva puta dnevno N=529	Enoksaparin dva puta dnevno do jedanput dnevno N=406	Enoksaparin jedanput dnevno do dva puta dnevno N=14	Enoksaparin više od jedne promjene režima	
Ponavljanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

*svi su podaci s intervalom pouzdanosti od 95%

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizovani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na

dan) primaju enoksaparin natrijum u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tokom najmanje 2 a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnike se moralo pratiti do 30 dana. U poređenju sa heparinom, enoksaparin natrijum je značajno snizio kombinovanu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje sa 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinovane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%).

Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu s.c. injiciranja bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovalo je 20 479 bolesnika sa STEMI-jem koji su bili kandidati za primanje fibrinolitičke terapije. Bolesnici su bili randomizovani za primanje enoksaparin natrijuma u jednokratnoj bolusnoj dozi od 3000 i.j. (30 mg) i.v. plus 100 i.j./kg (1 mg/kg) s.c., nakon kojih su slijedile subkutane injekcije enoksaparin natrijuma u dozi od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati, ili za primanje nefrakcioniranog heparina u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u tokom 48 sati. Svi su bolesnici primali i acetilsalicilatnu kiselinu tokom najmanje 30 dana. Strategija doziranja enoksaparin natrijuma bila je prilagođena kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i starijih bolesnika u dobi od najmanje 75 godina. Subkutane injekcije enoksaparin natrijuma primjenjivale su se do otpusta iz bolnice ili tokom najviše osam dana (što god je nastupilo prvo).

4716 bolesnika podvrgnuto je perkutanoj koronarnoj intervenciji uz primjenu antitrombotske potpore zaslijepljenim ispitivanim lijekom. Dakle, kod bolesnika koji su primali enoksaparin natrijum PCI je proveden uz primjenu enoksaparin natrijuma (bez prelaska na drugi lijek) prema režimu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima, tj. bez dodatne doze ako je posljednja subkutana doza primijenjena manje od 8 sati prije naduvavanja balona, odnosno uz intravensku bolusnu dozu enoksaparin natrijuma od 30 i.j./kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja subkutana doza primijenjena više od 8 sati prije naduvavanja balona.

U poređenju s nefrakcioniranim heparinom, enoksaparin natrijum je značajno snizio incidenciju primarne mjere ishoda, koja je objedinjavala smrt zbog bilo kojeg uzroka ili ponovljeni infarkt miokarda unutar prvih 30 dana nakon randomizacije (9,9% u grupi koja je primala enoksaparin natrijum u poređenju sa 12,0% u grupi koja je primala nefrakcionirani heparin), uz smanjenje relativnog rizika za 17% ($p < 0,001$).

Terapijska korist enoksaparin natrijuma, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u poređenju s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$).

Povoljan efekat enoksaparin natrijuma na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podgrupama, uključujući podgrupe prema dobi, polu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

Primjećena je značajna terapijska korist enoksaparin natrijuma u poređenju s nefrakcioniranim heparinom kod bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 30 dana nakon randomizacije (smanjenje relativnog rizika za 23%) ili medikamentoznom liječenju (smanjenje relativnog rizika za 15%; $p=0,27$ za interakciju).

Stopa kompozitne mjere ishoda, koja je uključivala smrt, ponovljeni infarkt miokarda ili intrakranijalno krvarenje (mjerilo neto kliničke koristi), nakon 30 dana bila je značajno niža ($p < 0,0001$) u grupi koja je primala enoksaparin natrijum (10,1%) nego u onoj liječenoj heparinom (12,2%), što predstavlja smanjenje relativnog rizika za 17% u korist liječenja enoksaparin natrijumom.

Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u grupi liječenoj enoksaparin natrijumom (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje grupe (0,8% uz enoksaparin natrijum naspram 0,7% uz heparin).

Povoljan efekat enoksaparin natrijuma na primarnu mjeru ishoda primijećen tokom prvih 30 dana održao se tokom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparin natrijuma u dozi od 4000 i.j. (40 mg) kod bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprečavanje

tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer kod tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze kod bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opšte karakteristike

Farmakokinetički parametri enoksaparin natrijuma prvenstveno su se ocjenjivali s obzirom na vremensku krivu plazmatske anti-Xa aktivnosti, kao i anti-IIa aktivnosti, pri preporučenim rasponima doza nakon jednokratne i ponovljene subkutane primjene te nakon jednokratne intravenske primjene Anti-Xa i anti-IIa farmakokinetička aktivnost kvalifikovala se uz pomoć validiranih amidolitičkih metoda.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparin natrijuma nakon subkutane injekcije, na osnovu anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

Srednja vrijednost pik plazmatske anti-Xa aktivnosti primjećuje se 3 do 5 sati nakon s.c. injekcije, a iznosi približno 0,2, 0,4, 1,0 odnosno 1,3 anti-Xa i.j./ml nakon jednokratne subkutane primjene doze od 2000 i.j. (20 mg), 4000 i.j. (40 mg), 100 i.j./kg (1 mg/kg) odnosno 150 i.j./kg (1,5 mg/kg).

Intravenska bolusna doza od 3000 i.j. (30 mg) i neposredno zatim subkutane doze od 100 i.j./kg (1 mg/kg) svakih 12 sati dovele su do početne pik anti-Xa aktivnosti od 1,16 i.j./ml (n=16) i prosječne izloženosti koja je iznosila 88% nivoa u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se drugog dana liječenja.

Nakon ponovljene subkutane primjene doze od 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan i 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan kod zdravih dobrovoljaca, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 2. dana, uz prosječan omjer izloženosti koji je približno 15% veći nego nakon jednokratne doze. Nakon ponovljene subkutane primjene doze od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan, stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 3. i 4. dana, uz srednju vrijednost izloženosti koja je približno 65% veća nego nakon jednokratne doze te srednju vrijednost najviše i najniže anti-Xa aktivnosti od približno 1,2 odnosno 0,52 i.j./ml.

Injekcijski volumen i koncentracija doze u rasponu od 100 do 200 mg/ml ne utiču na farmakokinetičke parametre kod zdravih dobrovoljaca.

Čini se da je farmakokinetika enoksaparin natrijuma linearna u svim preporučenim rasponima doza.

Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene subkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon subkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost pik anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon subkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 i.j./ml i 0,19 i.j./ml nakon ponovljene primjene doze od 100 i.j./kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

Volumen distribucije anti-Xa aktivnosti enoksaparin natrijuma iznosi približno 4,3 litre i gotovo je jednak volumenu krvi.

Biotransformacija

Enoksaparin natrijum se prvenstveno metabolizuje u jetri procesima desulfatacije i/ili depolimerizacije, kojima se razgrađuje na elemente manje molekulske mase i uvelike smanjene biološke aktivnosti.

Eliminacija

Enoksaparin natrijum je lijek s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h. Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne subkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene.

Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, kinetički profil enoksaparin natrijuma ne razlikuje se između starijih i mlađih ispitanika ako je bubrežna funkcija normalna. Međutim, poznato je da se bubrežna funkcija smanjuje s porastom starosne dobi, pa eliminacija enoksaparin natrijuma može biti smanjena kod starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom kod bolesnika s uznapredovalom cirozom liječenih enoksaparin natrijumom u dozi od 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan, smanjenje vršne anti-Xa aktivnosti bilo je povezano s povećanjem težine oštećenja jetrene funkcije (koja se ocjenjivala prema Child-Pugh klasifikaciji). To se smanjenje prvenstveno pripisalo padu nivoa ATIII kao posljedici smanjene sinteze ATIII kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Primijećen je linearan odnos između plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti i klirensa kreatinina u stanju dinamičke ravnoteže, što upućuje na smanjen klirens enoksaparin natrijuma u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Izloženost anti-Xa aktivnosti, izražena kao AUC, u stanju dinamičke ravnoteže neznatno je povišena kod blagog (klirens kreatinina: 50 - 80 ml/min) i umjerenog (klirens kreatinina: 30 - 50 ml/min) oštećenja bubrežne funkcije nakon ponovljene supkutane primjene doze od 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), AUC u stanju dinamičke ravnoteže značajno je povišen za prosječno 65% nakon ponovljene subkutane primjene doze od 4000 i.j. (40 mg) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Hemodijaliza

Nakon jednokratne intravenske doze od 25 i.j. (0,25 mg/kg), 50 i.j. (0,50 mg/kg) ili 100 i.j./kg (1,0 mg/kg), farmakokinetika enoksaparin natrijuma činila se sličnom onoj u kontrolnoj grupi, ali je AUC bio dvostruko viši nego u kontrolnoj grupi.

Tjelesna težina

Nakon ponovljene primjene subkutane doze od 150 i.j./kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan, srednja vrijednost AUC-a anti-Xa aktivnosti u stanju dinamičke ravnoteže bila je neznatno viša u pretilih zdravih dobrovoljaca (ITM: 30 - 48 kg/m²) nego u nepretimih kontrolnih ispitanika, dok pik plazmatska anti-Xa aktivnost nije bila povećana. Klirens prilagođen prema tjelesnoj težini u pretilih ispitanika manji je kod subkutane primjene.

Kod primjene doza koje nisu bile prilagođene prema tjelesnoj težini, nakon jednokratne subkutane doze od 4000 i.j. (40 mg) utvrđeno je da je izloženost anti-Xa aktivnosti bila 52% veća kod žena niske tjelesne težine (< 45 kg) i 27% veća kod muškaraca niske tjelesne težine (< 57 kg) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima normalne tjelesne težine (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparin natrijuma i trombolitika pri njihovoj istovremenoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih efekta enoksaparin natrijuma, nije bilo dokaza štetnih efekata pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-sedmičnom ispitivanju toksičnosti subkutane primjene ni u štakora ni

u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-sedmičnom ispitivanju toksičnosti subkutane i intravenske primjene ni kod štakora ni kod majmuna.

Enoksaparin natrijum nije pokazao mutageno djelovanje u testovima *in vitro*, uključujući Amesov test i test mutacija na mišjim stanicama limfoma, kao ni klastogeno djelovanje u testu hromozomskih aberacija na ljudskim limfocitima *in vitro* i testu hromozomskih aberacija na stanicama koštane srži štakora *in vivo*.

Ispitivanja provedena na skotnim ženjkama štakora i kunića pri subkutanim dozama enoksaparin natrijuma do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih efekata ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparin natrijum ne utiče na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri subkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku studija kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

Subkutana injekcija

Ne miješati sa drugim lijekovima.

Intravenska (bolusna) injekcija (samo za akutni STEMI):

Enoksaparin natrijum se može sigurno primjenjivati sa fiziološkim rastvorom (0,9%) ili vodenim rastvorom glukoze (5%)(vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok upotrebe

Napunjene šprice
3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju. Ne zamrzavati.
Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Enoxaparin Ledraxen 2.000 i.j. (20 mg) / 0,2 ml rastvor za injekciju:

0,2 ml rastvora u prozirnoj, bezbojnoj šprici od neutralnog stakla tipa I sa fiksiranom iglom i poklopcem igle zatvorenim čepom od brombutil gume i ljubičastim klipom od propilena (sa ili bez sigurnosnog sistema).

Pakovanje od 10 napunjenih šprica

Enoxaparin Ledraxen 4.000 i.j. (40 mg) / 0,4 ml rastvor za injekciju:

0,4 ml rastvora u prozirnoj, bezbojnoj šprici od neutralnog stakla tipa I sa fiksiranom iglom i poklopcem igle zatvorenim čepom od brombutil gume i žutim klipom od propilena (sa ili bez sigurnosnog sistema).

Pakovanje od 10 napunjenih šprica

Enoxaparin Ledraxen 6.000 i.j. (60 mg) / 0,6 ml rastvor za injekciju:

0,6 ml rastvora u prozirnoj, bezbojnoj šprici od neutralnog stakla tipa I sa fiksiranom iglom i poklopcem igle zatvorenim čepom od brombutil gume i narandžastim klipom od propilena (sa ili bez sigurnosnog sistema).

Pakovanje od 10 napunjenih šprica

Enoxaparin Ledraxen 8.000 i.j. (80 mg) / 0,8 ml rastvor za injekciju:

0,8 ml rastvora u prozirnoj, bezbojnoj šprici od neutralnog stakla tipa I sa fiksiranom iglom i poklopcem igle zatvorenim čepom od brombutil gume i smeđim klipom od propilena (sa ili bez sigurnosnog sistema).

Pakovanje od 10 napunjenih šprica

Šprice od 0,2 ml i 0,4 ml nisu graduirane.

Šprice od 0,6 ml i 0,8 ml su graduirane.

6.6 Posebne mjere za odlaganje i druga rukovanja lijekom

UPUTSTVO ZA UPOTREBU: NAPUNJENA INJEKCIONA ŠPRICA

Odgovarajuća upotreba šprica neophodna je za smanjenje rizika od boli i pojave modrica na mjestu ubrizgavanja. Pažljivo slijedite data uputstva za upotrebu.

Uputstvo za šprice bez sigurnosnog sistema

- Priprema mjesta injiciranja:

Prije injiciranja, operite ruke i osušite ih. Pamučnom vatom očistite (bez trljanja) područje koje ste izabrali za injiciranje.

Za svaku injekciju odaberite drugo mjesto na trbuhu.

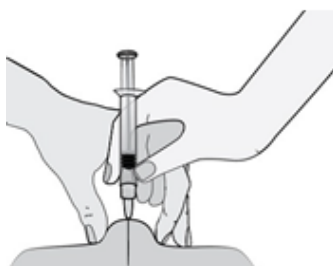
- Sa igle uklonite zaštitni pokrov.

Moguća je pojava kapljice na kraju igle. U tom slučaju, uklonite kapljicu prije injiciranja tako što ćete lagano kucnuti tijelo šprice (s iglom okrenutom prema dole).



- Provedite injiciranje:

Napunjeni špic odmah je spreman za upotrebu. Izaberite područje s desne ili lijeve strane trbuha. Područje treba biti udaljeno najmanje 5 cm od pupka u smjeru boka. Držite špicu tako da je igla usmjerena prema dole (okomito pod uglom od 90 stepeni), u nabor kože koji osoba koja primjenjuje injekciju drži pritisnutom između palca i kažiprsta. Nabor je potrebno držati tokom cjelokupnog vremena primjene injekcije.



- Špric odmah odložite u odgovarajući kontejner.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal odložite u skladu sa nacionalnim propisima.

Uputstvo za šprice sa sigurnosnim sistemom

- Priprema mjesta injiciranja:

Prije injiciranja, operite ruke i osušite ih. Pamučnom vatom očistite (bez trljanja) područje koje ste izabrali za injiciranje.

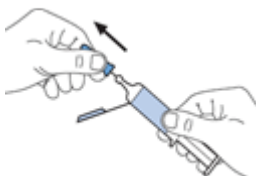
Za svaku injekciju odaberite drugo mjesto na trbuhu.

- Prvo, štitnik za iglu nagnite pod uglom od približno 90 stepeni. Važno: nemojte uklanjati pokrov prije savijanja štitnika.



- Sa igle uklonite zaštitni pokrov.

Moguća je pojava kapljice na kraju igle. U tom slučaju, uklonite kapljicu prije injiciranja tako što ćete lagano kucnuti tijelo šprice (s iglom okrenutom prema dole).



- Provedite injiciranje:

Napunjeni špric odmah je spreman za upotrebu. Izaberite područje s desne ili lijeve strane trbuha. Područje treba biti udaljeno najmanje 5 cm od pupka u smjeru boka. Držite špricu tako da igla usmjerena prema dole (okomito pod uglom od 90 stepeni), u nabor kože koji osoba koja primjenjuje injekciju drži pritisnutom između palca i kažiprsta. Nabor je potrebno držati tokom cjelokupnog vremena primjene injekcije.



- Osigurajte štitnik za iglu:

Štitnik za iglu jednom rukom postavite na tvrd, stabilnu površinu. Važno: Štitnik za iglu nemojte osiguravati prstom. Zatim pritisnite štitnik za iglu. Štitnik nagnite dok igla čujno ne nasjedne u plastični dio.



- Špric odmah odložite u odgovarajući kontejner.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal odložite u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):

Venipharm S.A.S.
4 Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Francuska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Venipharm S.A.S.
4 Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Francuska

i

Centre Spécialités Pharmaceutiques
ZAC des Suzots
35 rue de la Chapelle
63450 Saint-Amant Tallende, Francuska

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet:

SanMed d.o.o.
Bulevar vojvode Stepe Stepanovića 175a, PR-7
78000 Banja Luka
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ENOXAPARIN LEDRAXEN 2000 i.j. (20 mg)/0,2 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 10 napunjenih šprica sa 0,2 ml rastvora za injekciju, u kutiji : 04-07.3-1-10190/21 od 29.09.2023.

ENOXAPARIN LEDRAXEN 4000 i.j. (40 mg)/0,4 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 10 napunjenih šprica sa 0,4 ml rastvora za injekciju, u kutiji : 04-07.3-1-10191/21 od 29.09.2023

ENOXAPARIN LEDRAXEN 6000 i.j. (60 mg)/0,6 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 10 napunjenih šprica sa 0,6 ml rastvora za injekciju, u kutiji : 04-07.3-1-10192/21 od 29.09.2023

ENOXAPARIN LEDRAXEN 8000 i.j. (80 mg)/0,8 ml, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 10 napunjenih šprica sa 0,8 ml rastvora za injekciju, u kutiji : 04-07.3-1-10193/21 od 29.09.2023