

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Clexane 2000 IU (20 mg)/0.2 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.
- Clexane 4000 IU (40 mg)/0.4 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

*2000 IU (20 mg)/0.2 ml*

- Еден претходно наполнет шприц содржи 2000 анти-Ха IU (еквивалентно на 20 mg еноксапарин натриум) во 0.2 ml вода за инјекции.

*4000 IU (40 mg)/0.4 ml*

- Еден претходно наполнет шприц содржи 4000 анти-Ха IU (еквивалентно на 40 mg еноксапарин натриум) во 0.4 ml вода за инјекции

За целосна листа на ексципиенси, видете во дел 6.1.

Еноксапарин натриум е биолошка супстанца која е добиена со алкална деполимеризација на хепарин бензил естер добиен од свинска интестинална мукоза.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.

Бистар, безбоен до бледо жолт раствор, РН вредност 5.5-7.5

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

CLEXANE е индициран кај возрасни за:

- Профилакса на тромбоемболиски венски заболувања при умерено или високоризични хируршки интервенции, особено пациенти на кои треба да им се изврши ортопедска или општа хируршка интервенција, вклучително операција на карцином.
- Профилакса на длабока венска тромбоза кај пациенти со акутни болести (вклучувајќи акутна срцева инсуфициенција, респираторна инсуфициенција, тешка инфекција или акутно ревматско заболување) кои долго време лежат и се со зголемен ризик од појава на венска тромбемболија.
- Лекување на докажана длабока венска тромбоза (DVT) и белодробна емболија (PE), со исклучок на белодробните емболии за кои најверојатно е потребна примена на тромболитик или хируршка интервенција.
- Превенција на тромби формирани при екстракорпорална циркулација за време на хемодијализа.
- Акутен коронарен синдром:
  - Третман на нестабилна ангина или акутен миокардијален инфаркт без елевација на ST-сегментот (NSTEMI); за оваа индикација лекот се аплицира во комбинација со перорална ацетилсалицилна киселина)
  - Третман на акутен миокардијален инфаркт со елевација на ST сегментот (STEMI), вклучувајќи ги пациентите кои треба да се третираат со тромболитици или да им се изведе последователна перкутана коронарна интервенција (PCI).



## 4.2 Дозирање и начин на употреба Дозирање

### Профилакса на венска тромбоза кај умерено и високо ризични хируршки пациенти

Тромбемболичниот ризик треба да се пресмета за секој пациент поединечно со примена на валидизиран стратифициран модел за проценка на ризик

Кај пациенти со умерен ризик од тромбоемболија, препорачаната доза на еноксапарин натриум е 2000IU (20 mg) еднаш на ден преку субкутана (SC) инјекција. При изведување на хируршки интервенции со умерен ризик за тромбоемболизам преоперативната иницијација (2 часа пред хируршката интервенција) на еноксапарин натриум 2000IU (20 mg) се докажало дека е ефикасно и безбедно.

Кај умерено ризичните пациенти, времетраењето на третманот со еноксапарин натриум е најмалку 7 до 10 дена во зависност од степенот на рехабилитација на пациентот (подвижноста). Со профилактичка примена на лекот треба да се продолжи се до сигнификантна редукција на неподвижноста кај пациентот. Кај пациентите со висок ризик од тромбоемболија препорачаната доза на еноксапарин натриум изнесува 4 000 IU (40 mg), еднаш на ден преку SC инјекција, препорачливо 12 часа пред хируршката интервенција. Доколку е потребно пред овој период да се аплицира преоперативна профилакса со еноксапарин натриум (на пр. високоризичен пациент на кој му е одложена ортопедска хируршка интервенција), последната инјекција треба да се даде во период не пократок од 12 часа пред операцијата и да се продолжи со терапија откако ќе поминат 12 часа по операцијата.

- Кај пациентите на кои треба да им се изведе голема ортопедска хируршка интервенција се препорачува пролонгирана тромбoproфилакса со времетраење до 5 недели.

- Кај пациентите кои се високоризични за појава на венска тромбемболија (VTE), а на кои треба да им се изведе абдоминална или пелвична хируршка интервенција за третман на карцином, се препорачува пролонгирана тромбoproфилакса со времетраење до 4 недели.

### Профилакса на венска тромбемболија кај медицински пациенти

Препорачаната доза од еноксапарин натриум е 4000 IU (40 mg), еднаш на ден, преку субкутана (SC) инјекција.

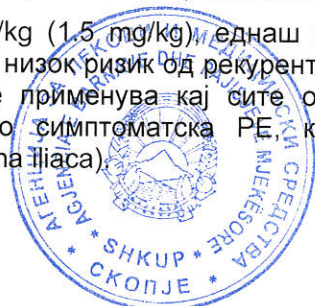
Третманот со еноксапарин натриум треба да трае најмалку 6 до 14 денови, во зависност од рехабилитацијата на пациентот (односно подвижноста). Не е утврдена користа од времетраење на терапијата над 14 денови.

### Третман на DVT и PE

Еноксапарин натриум треба да се аплицира преку SC инјекција или во доза од 150 IU/kg (1.5 mg/kg), еднаш на ден или по 100 IU/kg (1 mg/kg), два пати на ден.

Режимот на дозирање треба да се избере по внимателна проценка на индивидуалниот ризик вклучително проценка на ризикот од тромбемболија и крварење.

Дозажниот режим со 150 IU/kg (1.5 mg/kg), еднаш на ден треба да се применува кај некомплицирани пациенти со низок ризик од рекурентност на VTE. Дозата од 100 IU/kg (1 mg/kg), два пати на ден се применува кај сите останати пациенти вклучително кај обезните пациенти, оние со симптоматска PE, канцер, со рекурентна VTE или проксимална тромбоза (на vena iliaca).



Третманот со еноксапарин натриум треба да се применува просечно околу 10 денови, а кога ќе е соодветно да се почне со перорална антикоагулантна терапија (видете во делот „Препорачање меѓу еноксапарин натриум и перорални антикоагуланси“ на крај од дел 4.2)

#### Превенција на создавање тромби за време на хемодијализа

Препорачаната доза на еноксапарин натриум изнесува 100 IU/kg (1 mg/kg).

Кај пациентите со висок ризик од хеморагија, дозата треба се намали до 50 IU/kg (0.5 mg/kg) за двоен васкуларен пристап или на 75 IU/kg (0.75 mg/kg) за единечен васкуларен пристап.

За време на хемодијализа, еноксапарин натриум треба да се аплицира во артериската линија со системот на дијализа, на почетокот на третманот. Ефектот на оваа доза обично е доволен при хемодијализа со времетраење од 4 часа; доколку се забележат прстени од фибрин, на пример после подолго од нормална дијализа, може да се аплицира дополнителна доза од 50 IU до 100 IU/kg (0.5 до 1 mg/kg).

Нема достапни податоци за пациентите кои употребуваат еноксапарин натриум профилактички или куративно, или за време на хемодијализата.

#### Акутен коронарен синдром: третман на нестабилна ангина и NSTEMI и третман на акутен STEMI

- Препорачана доза на еноксапарин натриум за третман на нестабилна ангина и NSTEMI е 100 IU/kg (1 mg/kg), на секои 12 часа преку SC инјекција, администрирана во комбинација со антиромбоцитна терапија. Третманот треба да трае најмалку 2 дена и да се продолжи до клиничка стабилизација на пациентот. Обично времетраење на третманот е 2-8 денови.  
Кај сите пациенти, доколку не е контраиндицирана, се препорачува употреба на ацетилсалицилна киселина во почетна ударна перорална доза од 150–300 mg (кај пациенти кои не примале ASA) и во доза на одржување од 75–325 mg/ден како долготрајна терапија (без разлика на терапевтскиот пристап).
- За третман на акутна STEMI препорачана доза на еноксапарин натриум е единечен интравенски (IV) болус од 3000 IU (30 mg) плус 100 IU/kg (1 mg/kg) SC проследено со 100 IU/kg (1 mg/kg) SC, на секои 12 часа (максимум 10 000 IU (100 mg) за секоја од првите две SC дози). Доколку не е контраиндицирана, се препорачува употреба на соодветна антиагрегациона терапија како ацетилсалицилна киселина (во доза од 75–325 mg/ден). Препорачано времетраење на третманот е 8 денови или до отпуштање од болница, во зависност од тоа што следи прво.  
При употреба во комбинација со тромболитична терапија (фибрин специфична или не-специфична), еноксапарин натриум треба да се дава во периодот помеѓу 15 минути пред и 30 минути по почеток со фибринолитикот.
  - За дозирање кај пациенти на возраст од  $\geq 75$  години видете дел “Постари пациенти”.
  - Кај пациентите кои се третираат со PCI ако последната субкутана доза од еноксапарин натриум е аплицирана во период од помалку од 8 часа пред инфлацијата на балонот, нема потреба да се дава дополнителна доза. Во случај да се поминати повеќе од 8 часа од апликацијата на SC инјекција до инфлацијата на балонот треба да се аплицира дополнителен IV болус од 30 IU/kg (0.3 mg/kg) еноксапарин натриум.

#### Педијатриски пациенти

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на еноксапарин натриум кај педијатриски пациенти.



### Постари пациенти

Доколку реналната функција е очувана, кај постарите пациенти нема потреба од прилагодување на дозата на еноксапарин натриум за сите индикации, со исклучок на STEMI (видете подолу “ренално оштетување” и дел 4.4).

Кај постарите пациенти на возраст од  $\geq 75$  години, не смее да се користи иницијален IV болус за третман на акутен STEMI. Почетната доза е 75 IU/kg (0.75 mg/kg) SC на секои 12 часа (максимум 7500 IU (75 mg) само за секоја од првите две субкутани дози, проследено со 75 IU/kg (0.75 mg/kg) SC за преостанатите дози). За дозирање кај постари пациенти со нарушена ренална функција видете подолу под “ренално оштетување” и дел 4.4.

### Хепатално оштетување

Достапни се ограничени податоци за пациентите со оштетена функција на црниот дроб (видете дел 5.1 и 5.2). Еноксапарин натриум треба внимателно да се користи кај оваа група на пациенти (видете дел 4.4).

### Ренално оштетување (видете дел 4.4 и 5.2)

- Тешко ренално оштетување

Еноксапарин натриум не се препорачува за употреба кај пациенти со крајна фаза на ренална инсуфициенција (креатинин клиренс  $< 15$  ml/min) заради отсуството на податоци за безбедност од употреба кај оваа популација (освен за превенција на создавање тромби во екстракорпоралната циркулација за време на хемодијализа).

Табела за дозирање кај пациенти со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс 15-30 ml/min):

<u>Индикација</u>	<u>Режим на дозирање</u>
Профилакса на венска тромбоемболија	2000 IU (20 mg) SC, еднаш на ден
Третман на DVT и PE	100 IU/kg (1 mg/kg) телесна тежина SC, еднаш на ден
Третман на нестабилна ангина и NSTEMI	100 IU/kg (1 mg/kg) телесна тежина SC, еднаш на ден
Третман на акутен STEMI (пациенти под 75)	1 x 3000 IU (30 mg) IV болус + 100 IU/kg (1 mg/kg) телесна тежина, SC, а потоа 100 IU/kg (1 mg/kg) телесна тежина, SC на секои 24 часа
Третман на акутен STEMI (пациенти над 75)	Без почетен IV болус, 100 IU/kg (1 mg/kg) телесна тежина SC, а потоа 100 IU/kg (1 mg/kg) телесна тежина SC на секои 24 часа

Препорачаните прилагодувања на дозите не се однесуваат за пациентите на хемодијализа

- Умерено и слабо ренално оштетување

Иако не се препорачува прилагодување на дозата на еноксапарин натриум кај пациентите со умерено (креатинин клиренс 30-50 ml/min) и слабо (креатинин клиренс 50-80 ml/min) ренално оштетување, се препорачува претпазливо мониторирање на клиничката слика.

### Начин на апликација

Слехане не смее да се инјектира интрамускулно.

За профилакса на венска тромбоемболија по хируршка интервенција, третман на DVT и PE, третман на нестабилна ангина и NSTEMI, еноксапарин натриум треба да се аплицира преку субкутана инјекција (SC).



- за акутна STEMI терапијата треба да се почне со единечен интравенски (IV) болус веднаш проследено со SC инјекција.
- за превенција на создавање на тромби во екстракорпоралната циркулација за време на хемодијализа, лекот се аплицира во артериската линија од системот на дијализа.

Претходно наполнетиот шприц е за еднократна намена и може веднаш да се употреби.

- **Техника на субкутана (SC) администрација на лекот**

Ако е можно, се препорачува инјекцијата да му се даде на пациентот во лежечка положба. Еноксапарин натриум се дава како длабока субкутана инјекција.

Не го истиснувајте воздухот од шприцот пред да се инјектира растворот за да не дојде до истекување на дозата при употреба на шприцот. Доколку дозата која треба да ја аплицирате треба да се прилагоди на телесната тежина на пациентот, користете го градуираниот претходно наполнет шприц за да го добиете потребниот волумен откако пред инјектирање ќе го исфрлите вишокот од лекот. Ве молиме, имајте во предвид дека во некои случаи не можно да се постигне прецизна апликација на потребната доза (заради градуираноста на шприцот); во ваков случај, дозата треба да ја заокружите на најблиската црточка.

Давањето на лекот се изведува алтернативно на левиот и на десниот антеролатерален и постеролатерален абдоменален сид. Целата должина на иглата треба да се внесе вертикално во кожата (не странично) со нежно притискање помеѓу палецот и показалецот. Кожата не треба да се ослободи се додека целосно не се заврши инјектирањето. По апликацијата, немојте да го триете местото на инјектирање.

Во случај на само-апликација, пациентот треба да се советува да ги следи инструкциите наведени во упатството за пациентот кое се наоѓа во пакувањето од лекот.

- **Апликација преку интравенски (IV) болус (наменето само за индикација акутен STEMI)**

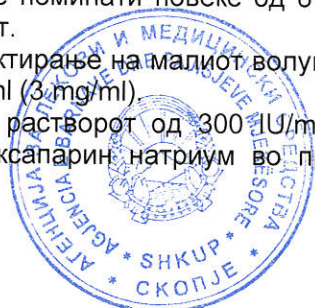
За акутен STEMI, терапијата треба да се почне со единечен интравенски (IV) болус веднаш проследено со SC инјекција. За IV инјектирање може да се користат мултидозната вијала или претходно наполнетиот шприц. Еноксапарин натриум треба да се аплицира преку интравенската линија. Лекот не треба да се меша или ко-администрира со други лекови; со цел да се избегне ризикот од мешање на еноксапарин натриум со други лекови, пред и по IV апликација, интравенскиот пристап треба да се проплакне со доволна количина на физиолошки раствор или декстроза. Еноксапарин натриум може безбедно да се комбинира со физиолошки раствор (0.9%) или 5% воден раствор на декстроза.

- почетна доза: болус од 3000 IU (30 mg)- за апликација на почетната доза од 3000 IU (30 mg) еноксапарин натриум треба да се примени градуираниот претходно наполнет шприц од кој ќе се отстрани вишокот од лекот се додека не се добие доза од 3000 IU (30 mg) која може да се инјектира директно во интравенската линија.
- при PCI се дава дополнителна доза доколку субкутаната инјекција е аплицирана над 8 часа пред инфлацијата на балонот.

Кај пациентите кои се третираат со PCI треба да се аплицира дополнителен IV болус од 30 IU/kg (0.3 mg/kg) во случај да се поминати повеќе од 8 часа од апликацијата на SC инјекција до инфлацијата на балонот.

Со цел да се осигура прецизно инјектирање на малиот волумен од лекот, се препорачува CLEXANE да се дилуира до 300 IU/ml (3 mg/ml).

За да се одржи концентрација на растворот од 300 IU/ml (3 mg/ml) се препорачува употреба на 6000 IU (60 mg) еноксапарин натриум во претходно наполнет шприц и



инфузионо кесе од 50 ml (со обичен 0.9% физиолошки раствор или со 5% воден раствор на декстроза) и тоа:

Со помош на шприц да се извлечат 30 ml од инфузионото кесе и да се фрлат, а во преостанатите 20 ml да се инјектира целата содржина од претходно наполнетиот шприц со 6000 IU (60 mg) еноксапарин натриум. Нежно да се промеша содржината на кесето, а со помош на шприц потоа да се извлече потребниот волумен од растворот за апликација во интравенската линија.

Кога ќе завршите со разредувањето, волуменот кој ви е потребен за инјектирање можете да го пресметате според следната формула:

[Волумен на дилуиран раствор (ml) = телесна тежина на пациентот (kg) x 0.1],

или да ја искористите табелата наведена подолу. Се препорачува дилуирањето на лекот да го направите непосредно пред апликацијата.

Волуменот кој треба да се инјектира преку IV линија по разредувањето има концентрација од 300 IU (3 mg)/ml

Телесна тежина	Потребна доза 30 IU/kg (0.3 mg/kg)	Волумен кој треба да се инјектира по разредување на лекот до крајна концентрација од 300 IU (3 mg) / ml	
[Kg]	IU	[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

• **Инјектирање во артериската линија:**

За превенција на создавање на тромби во екстракорпоралната циркулација за време на хемодијализа лекот се аплицира во артериската линија од системот на дијализа.

**Префрлање меѓу еноксапарин натриум и перорални антикоагуланси**

- Префрлање меѓу еноксапарин натриум на терапија со антагонисти на витамин K (VKA)



Мора да се интензивира клиничкиот мониторинг и лабораториските анализи [протромбинското време изразено како INR] со цел да се следи ефектот на VKA. Земајќи во предвид дека е потребно време до постигнување на максималниот ефект на VKA, третманот со еноксапарин натриум треба да се продолжи со примена на стандардната доза онолку долго колку што е потребно со цел да се одржи INR во рамките на посакуваниот терапевтски опсег во две последователни испитувања. Кај пациентите кои примаат VKA оваа терапија треба да прекине, а првата доза од еноксапарин натриум да се аплицира кога INR ќе падне под терапевтскиот опсег.

- *Префрлање меѓу еноксапарин натриум и терапија со директни перорални антикоагуланси (DOAC)*

Кај пациентите кои се на актуелна терапија со еноксапарин натриум, треба да се прекине со употреба на лекот и да се почне со примена на DOAC и тоа 0 до 2 часа пред времето на следното планирано дозирање на еноксапарин натриум.

Кај пациентите кои се третират со DOAC првата доза од еноксапарин натриум треба да се даде во времето на апликација на следната доза од DOAC.

#### **Апликација при спинална/епидурална анестезија или лумбарна пункција**

Доколку докторот кој го води лекувањето одлучи да аплицира антикоагулантна терапија кај пациенти на кои им се изведува епидурална или спинална анестезија/аналгезија или лумбарна пункција, се препорачува да се прави внимателен невролошки мониторинг заради ризикот од појава на неврооксијален хематом (видете дел 4.4).

- *Примена на профилактички дози*

Треба да се запази да има временски период од најмалку 12 часа помеѓу последната инјекција со еноксапарин натриум во профилактичка доза и поставувањето на иглата односно катетерот. За континуираните техники треба да се запази слично одложување од 12 часа пред отстранување на катетерот. Кај пациентите со креатинин клиренс од 15-30 ml/min треба да се размисли овој временски интервал да се дуплира, односно да се продолжи до 24 часа. Предоперативната (2 часа пред операција) апликација на еноксапарин натриум 2000 IU (20 mg) не е компатибилна со неврооксијалната анестезија.

- *Примена на куративни дози*

При апликација на куративни дози еноксапарин натриум треба да се запази да има временски период од најмалку 24 часа помеѓу последната инјекција до поставувањето на иглата односно катетерот (видете дел 4.3). За континуираните техники треба да се запази слично одложување од 24 часа пред отстранување на катетерот. Кај пациентите со креатинин клиренс од 15-30 ml/min треба да се размисли овој временски интервал да се дуплира, односно да се продолжи до 48 часа. Пациентите кои го примаат лекот два пати на ден ((на пр. 75 IU/kg (0.75 mg/kg)), два пати на ден или ((100 IU/kg (1 mg/kg)), два пати на ден, треба да ја пропуштат втората доза на еноксапарин натриум со цел да се обезбеди доволен временски простор до поставување или отстранување на катетерот.

Во овој временски период сеуште има детектибилни анти-Xa нивоа и овие одложувања не се гаранција дека ќе се избегне појавата на неврооксијален хематом.

Исто така, еноксапарин натриум не треба да се употребува во периодот од најмалку четири часа по спинална/епидурална пункција или по отстранување на катетерот. Одложувањето треба да се направи по внимателна проценка на корист-ризик односот земајќи го во предвид ризикот од тромбоза и ризикот од крварење за време на процедурата кај пациентите со присутни фактори на ризик.



### 4.3 Контраиндикации

#### Еноксапарин натриум е контраиндициран кај пациенти со:

- Пречувствителност на еноксапарин, хепарин или неговите деривати, вклучувајќи други нискомолекуларни хепарини (LMWH) или на било кој од ексципиенсите наведени во дел 6.1;
- Историја на имуно-посредувана хепарин-индуцирана тромбоцитопенија (HIT) во претходните 100 дена или во присуство на циркулирачки антитела (видете дел 4.4);
- Активно клиничко сигнификантно крварење и состојби при кои има висок ризик од крварење, вклучително неодамнешен хеморагичен инсулт, гастроинтестинален улцер, присуство на високоризична за крварење малигна неоплазма, неодамнешна неуро-хируршка, офталмолошка или спинална хируршка интервенција, познати или суспектни езофагеални варикси, артериовенски малформации, васкуларни анеуризми или поголеми интраспинални или интрацеребрални васкуларни аномалии;
- спинална или епидурална анестезија или локо-регионална анестезија доколку еноксапарин натриум се примени куративно во претходните 24 часа (видете дел 4.4).

### 4.4.Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

#### Општо

Еноксапарин натриум не може да се заменува единица за единица со другите LMWH. Овие медицински производи се разликуваат во однос на процесот на производство, молекуларната тежина, специфичната анти-Ха и анти-IIa активност, единиците, дозата и клиничката ефикасност и безбедност. Ова резултира со разлики во фармакокинетските особини и асоцираната биолошка активност (на пр. анти-тромботската активност, и интеракциите со тромбоцитите). Нивната употреба бара посебно внимание, почитување и познавање на специфичните инструкции за употреба на секој поединечен патентиран медицински производ.

#### Ризик од хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT) (>100 дена)

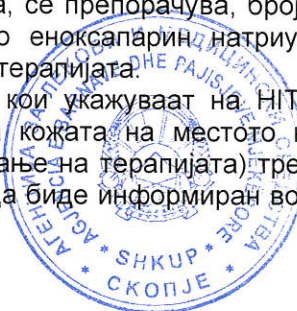
Еноксапарин натриум е контраиндициран за употреба кај пациенти со историја на имуно-посредувана хепарин-индуцирана тромбоцитопенија (HIT) во претходните 100 дена или во присуство на циркулирачки антитела (видете дел 4.3). Циркулирачките антитела може да се присутни неколку години.

Еноксапарин натриум треба многу внимателно да се применува кај пациенти со историја на имуно-посредувана хепарин-индуцирана тромбоцитопенија (HIT) во претходните 100 дена без присутни циркулирачки антитела. Одлуката за примена на еноксапарин натриум треба да се донесе по внимателна проценка на корист-ризик односот и треба да се размисли за примена на алтернативна терапија која не вклучува хепарин (на пр. данапароид натриум или лепирудин).

#### Следење на бројот на тромбоцити

Ризикот од појава на HIT постои и при употреба на нискомолекуларни хепарини. Доколку се јавува тромбоцитопенија, обично се јавува помеѓу 5-тиот и 21-иот ден по почеток на третманот со еноксапарин натриум. Ризикот од појава на HIT обично е повисок кај постоперативните пациенти, воглавно по кардиолошка хируршка интервенција или кај пациентите со рак. Поради тоа, се препорачува, бројот на тромбоцити да се одреди пред почетокот на терапијата со еноксапарин натриум и да се следи во редовни временски интервали за време на терапијата.

Ако се јават клинички симптоми кои укажуваат на HIT (нова артериска и/или венска тромбоемболија, болни лезии на кожата на местото на инјектирање, алергиски или анафилактични реакции при примане на терапијата) треба веднаш да се одреди бројот на тромбоцити. Пациентот треба да биде информиран во врска со можноста за појава на



вакви манифестации и потребата да го извести својот лекар доколку дојде до тоа. Во пракса, ако дојде до појава на значајно намалување (30-50% од почетните вредности) на бројот на тромбоцитите, третманот со еноксапарин натриум треба веднаш да се прекине, а пациентот да се префрли на алтернативна антикоагулантна терапија која не вклучува хепарин.

### **Хеморагија**

Како и при употреба на останатите антикоагуланси, во било кое време може да се јави крварење. Доколку се јави крварење, треба да се испита потеклото на крварењето и да се даде соодветна терапија.

Како и останатите антикоагулантни агенси, еноксапарин натриум треба внимателно да се применува кај пациенти со состојби кои се ризични за појава на хеморагија како:

- нарушена хемостаза,
- историја на пептичен улцер,
- неодамнешен исхемичен инсулт,
- тешка артериска хипертензија,
- неодамнешна дијабетска ретинопатија,
- при неуро- или офталмолошка хируршка интервенција
- при истовремена употреба на лекови кои ја нарушуваат хемостазата (видете дел 4.5).

### **Лабораториски анализи**

Применет во профилактички дози за венска тромбемболија еноксапарин натриум не влијае значајно врз времето на крварење и врз резултатите од тестовите за коагулација, ниту пак врз агрегацијата на тромбоцитите или пак врзувањето на фибриногенот за тромбоцитите.

При примена на високи дози од еноксапарин натриум може да дојде до пораст на активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и активираното време на коагулација (ACT). Нема линеарна поврзаност помеѓу порастот на aPTT и ACT со антиромботската активност на еноксапарин натриум и заради тоа овој параметар е несоодветен за следење на активноста на еноксапарин натриум.

### **Спинална/епидурална анестезија или лумбарна пункција**

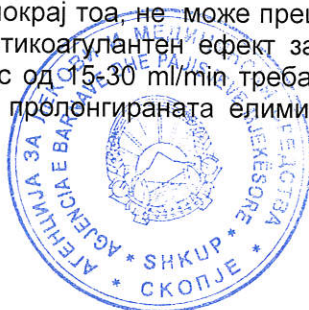
Епидурална или спинална анестезија или лумбарна пункција никогаш не треба да се применува во период од 24 часа кај пациенти кои примиле куративни дози на еноксапарин натриум (видете дел 4.3).

Пријавени се случаи на невроксијални хематоми и последователна долготрајна или перманентна парализа кај пациенти кои истовремено биле третирани со еноксапарин натриум и им била изведена епидурална/спинална анестезија или лумбарна пункција.

Овие компликации ретко се јавуваат при употреба на дозни режими од  $\leq 4000$  IU (40 mg), еднаш на ден.

Ризикот од појава на овие несакани ефекти е поголем при епидурална анестезија со употреба на катетер, при истовремена примена на дополнителни лекови кои влијаат врз хемостазата (како нестероидни анти-инфламаторни лекови НСАИЛ), при трауматска или повеќекратна епидурална или спинална пункција или кај пациенти со историја на спинална хируршка интервенција или со спинална деформација.

За да се намали ризикот од крварење асоцирано со истовремена употреба на еноксапарин натриум и епидурална/спинална анестезија/аналгезија или лумбарна пункција, треба да се разгледа фармакокинетскиот профил на еноксапарин натриум (видете дел 5.2). Поставувањето или отстранувањето на епидуралниот катетер или лумбалната пункција најдобро е да се изведе кога антикоагулантниот ефект на еноксапарин натриум е низок; и покрај тоа, не може прецизно да се одреди времето кога се достигнува доволно низок антикоагулантен ефект за секој пациент поединечно. Кај пациентите со креатинин клиренс од 15-30 ml/min треба да се превземат дополнителни мерки на претпазливост заради пролонгираната елиминација на еноксапарин натриум (видете дел 4.2).



Доколку клиничарот одлучи да дава антикоагулантна терапија истовремено со епидурална/спинална анестезија/аналгезија или лумбарна пункција се препорачува пациентот внимателно да се следи за појава на било какви знаци и симптоми на невролошко нарушување како болка во средината на грбот, сензорни и моторни испади (тапост или слабост во долните екстремитети), дисфункција на цревата и/или мочниот меур. Пациентите треба да се предупредат доколку им се јават било кои од овие знаци или симптоми веднаш да го информираат својот доктор. Во случај на суспектни знаци/симптоми на спинален хематом, треба да се постави ургентна дијагноза и да се почне терапија, вклучително спинална декомпресија иако и овој пристап може да не резултира со превенција или повлекување на невролошките секвели.

#### **Кожна некроза/ кутан васкулитис**

При употреба на нискомолекуларни хепарини пријавени се случаи на кожна некроза/кутан васкулитис; во ваков случај третманот треба да се прекине.

#### **Перкутана коронарна реваскуларизација**

За да се минимализира ризикот од крварење по васкуларна инструментација при третман на нестабилна ангина, NSTEMI и акутен STEMI треба прецизно придржување до препорачаните временски интервали помеѓу дозирањата со еноксапарин натриум. По изведување на PCI од голема важност е да се одржи хемостаза на местото на пунктирање. Доколку се употребува затворен уред, обвивката може веднаш да се отстрани. Доколку се применува мануелна компресија, обвивката треба да се отстрани 6 часа после последната IV/SC инјекција со еноксапарин натриум. Ако третманот со еноксапарин натриум треба да се продолжи, наредната доза треба да не се аплицира порано од 6-8 часа по отстранување на обвивката. Местото на изведување на постапката треба да се следи за појава на знаци на крварење или создавање на хематом.

#### **Акутен инфективен ендокардитис**

Хепарин не се препорачува за примена кај пациенти со акутен инфективен ендокардитис заради потенцијалниот ризик од церебрална хеморагија. Доколку постои апсолутна индикација за употреба на лекот одлуката треба да се донесе по внимателна проценка на користа наспроти ризикот од третманот.

#### **Вештачки срцеви валвули**

Нема клинички студии кои ја покажуваат ефикасноста и безбедноста од употреба на еноксапарин натриум во превенцијата на венски тромбоемболиски компликации кај пациенти со вештачки срцеви валвули.

Пријавени се изолирани случаи на тромбоза кај пациенти со вештачки срцеви валвули кои примале еноксапарин натриум за тромбопрофилактика. Правилната проценка на овие случаи е отежната заради придружните присутни фактори како постоечка болест и инсуфициентни клинички податоци. Некои од овие случаи вклучувале бремени жени кај кои тромбозата резултирала со смрт на мајката и плодот.

#### **Бремени жени со вештачки срцеви валвули**

Употребата на еноксапарин натриум за тромбопрофилактика кај бремени жени со вештачки срцеви валвули не е соодветно проучувана. Во клиничка студија со вклучени бремени жени со вештачки срцеви валвули кои примале 100 IU /kg (1 mg/kg) еноксапарин натриум два пати на ден за намалување на ризикот од тромбоемболиски компликации, кај 2 од 8 жени се развила тромбоза која предизвикала валвуларна опструкција и смрт на мајката и фетусот. По пуштањето на лекот во промет се пријавени изолирани случаи на тромбоза кај бремени жени со вештачки срцеви валвули кои примале еноксапарин натриум за тромбопрофилактика. Ризикот од појава на тромбоемболиски компликации е повисок кај оваа група на пациенти.

#### **Постари пациенти**



Не е регистрирана зголемена тенденција за крварење при употреба на профилатички дози еноксапарин натриум кај постари пациенти. При употреба на куративни дози од лекот може да постои повисок ризик од крварење кај постарите пациенти (особено кај оние од  $\geq 80$  години). Кај пациентите над 75 години кои се третираат за STEMI се препорачува внимателен клинички мониторинг и редукција на дозата доколку е потребно. (видете во дел 4.2 и 5.2)

#### **Ренално оштетување**

Кај пациентите со ренално оштетување има зголемена изложеност на еноксапарин натриум со што се зголемува и ризикот од крварење. Кај овие пациенти се препорачува внимателен клинички мониторинг како и биолошки мониторинг преку следење на анти Ха-активноста (видете дел 4.2 и 5.2).

Еноксапарин натриум не се препорачува за употреба кај пациенти со крајна фаза на ренална инсуфициенција (креатинин клиренс  $<15$  ml/min) заради отсуството на податоци за безбедност од употреба кај оваа популација (освен за превенција на создавање тромби во екстракорпоралната циркулација за време на хемодијализа).

Кај пациентите со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс 15-30 ml/min) постои значајно повисока експозиција на еноксапарин натриум и заради тоа се препорачува прилагодување и на профилатичките и на куративните дози од лекот (видете дел 4.2).

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со умерено (креатинин клиренс 30-50 ml/min) и слабо ренално оштетување (креатинин клиренс 50-80 ml/min).

#### **Хепатално оштетување**

Еноксапарин натриум треба внимателно да се користи кај пациентите со хепатално оштетување заради ризикот од крварење. Кај пациентите со хепатална цироза прилагодувањата на дозата врз основа на анти-Ха активноста не се веродостојни и не се препорачуваат (видете дел 5.2).

#### **Мала телесна тежина**

Кај жените и мажите со мала телесна тежина (под 45 kg) односно (под 57 kg) забележана е зголемена изложеност при употреба на еноксапарин натриум во профилатички дози (неприлагодени на телесната тежина) што може да резултира со зголемен ризик кон крварење. Заради тоа, кај овие пациенти се препорачува внимателен клинички мониторинг (видете дел 5.2).

#### **Обезни пациенти**

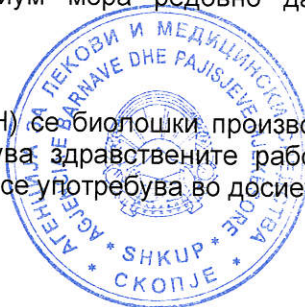
Кај обезните пациенти постои повисок ризик од тромбемболија. Не е целосно утврдена безбедноста и ефикасноста од примена на профилатички дози еноксапарин натриум кај обезни пациенти (BMI над  $30$  kg/m<sup>2</sup>) и нема усогласеност во однос на прилагодувањата на дозата. Обезните пациенти треба внимателно да се следат за појава на знаци и симптоми на тромбемболија.

#### **Хиперкалиемија**

Хепарините може да ја супримираат адреналната секреција на алдостерон и да доведе до појава на хиперкалиемија (видете дел 4.8), особено кај пациентите со дијабетес мелитус, хронично ренално затајување, претходно постоечка метаболна ацидоза, оние кои се на терапија со агенси кои го зголемуваат нивото на калиум (видете дел 4.5). Плазматските концентрации на калиум мора редовно да се следат, особено кај високоризичните пациенти.

#### **Следливост**

Нискомолекуларните хепарини (LMWH) се биолошки производи. Со цел да се подобри следливоста на LMWH се препорачува здравствените работници да го регистрираат брендот и бар кодот на производот кој се употребува во досието на пациентот.



## **Натриум**

За пациенти кои примаат дози повисоки од 210 mg/ден: овој лек содржи над 24 mg натриум во една доза што според препораките на СЗО соодветствува на 1.2% од препорачаниот максимален дневен внес (2 g) на натриум за возрасни лица.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции Комбинации кои не се препорачуваат:**

- *Лекови кои влијат врз хемостазата (видете дел 4.4)*

Пред почеток на третманот со еноксапарин натриум, се препорачува да се прекине со примена на некои лекови кои влијаат врз хемостазата (освен ако нивната примена не е строго индицирана). Доколку постои строга индикација за комбинирана терапија, еноксапарин натриум треба да се применува под внимателен клинички и лабораториски мониторинг.

Овие лекови ги вклучуваат:

- системски салицилати, ацетилсалицилна киселина во анти-инфламаторни дози и НСАИЛ вклучително и кеторолак;
- други тромболитици (на пр. алтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) и антикоагуланти (видете дел 4.2).

### **Комбинации при кои е потребна зголемена претпазливост:**

Следните лекови може да се употребуваат истовремено со еноксапарин натриум, но со зголемена претпазливост:

- *Други лекови кои влијат врз хемостазата како:*

- инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите вклучително ацетилсалицилна киселина во антиагрегациона доза (кардиопротективна), клопидогрел, тиклопидин и антагонисти на гликопротеин IIb/IIIa индицирани при акутен коронарен синдром-заради ризик од крварење,
- декстран 40,
- системски глукокортикоиди.

- *Лекови кои го зголемуваат нивото на калиум*

Лековите кои го зголемуваат нивото на калиум може да се применуваат истовремено со еноксапарин натриум, но само под внимателен клинички и лабораториски мониторинг (видете дел 4.4 и 4.8).

## **4.6 Фертилитет, бременост и доење**

### **Бременост**

Нема докази дека еноксапарин ја минува плацентарната бариера за време на вториот и третиот триместар од бременоста; нема податоци во однос на првиот триместар.

Од студиите изведени кај животни нема докази за фетотоксично или тератогено дејство на еноксапарин (видете дел 5.3). Податоците од анималните студии покажуваат дека минимална количина од лекот минува низ плацентарната мембрана.

Еноксапарин може да се применува за време на бременоста само доколку докторот кој го води третманот заклучи дека неговата примена е неопходна.

Трудниците кои се третираат со еноксапарин натриум треба внимателно да се следат за појава на крварење или екцесивен антикоагулативен ефект и треба да се предупредат и информираат за ризикот од крварење. Свкупно, податоците укажуваат дека кај бремените жени не постои зголемен ризик од крварење, тромбоцитопенија или остеопороза споредено со небремените жени (со исклучок на ризикот забележан кај бремени жени со вештачки срцеви вентили-видете дел 4.4).

Доколку е планирано да се изведе епидурална анестезија, се препорачува претходно да се прекине со употреба на еноксапарин натриум (видете дел 4.4).



## **Доене**

Нема податоци дали еноксапарин се излучува во млекото кај луѓе во непроменета форма. Кај стаорци еноксапарин или неговите метаболити во многу мала количина се излучуваат во млекото. Еноксапарин натриум не се ресорбира преку гастроинтестиналниот систем и поради тоа Сlexane не е контраиндициран за употреба за време на доене.

## **Фертилитет**

Нема клинички податоци за влијанието на еноксапарин натриум врз плодноста. Податоците од студиите изведени кај животни не покажуваат ефекти врз фертилитетот (видете дел 5.3).

## **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Еноксапарин натриум не влијае или незначително влијае врз способноста за возење и управување со машини.

## **4.8 Несакани дејства**

### **Збирен приказ на безбедносниот профил на лекот**

За време на клиничките студии безбедноста и ефикасноста од употреба на еноксапарин била испитана кај повеќе од 15000 пациенти. Во овие пациенти биле вклучени 1776 ризични за појава на тромбемболиски компликации кои го примале лекот за профилакса на длабока венска тромбоза по ортопедска или абдоминална хируршка интервенција; 1169 акутно болни пациенти со тешко ограничена подвижност кои го примале лекот за профилакса на длабока венска тромбоза; 559 за третман на DVT со или без PE; 1578 кои примале еноксапарин натриум за третман на нестабилна ангина и миокарден инфаркт со отсутен Q-бран и 10176 пациенти за третман на акутен STEMI.

Режимот на апликација на еноксапарин натриум за време на овие клинички студии варираше во зависност од индикациите. За профилакса на длабока венска тромбоза по ортопедска или абдоминална хируршка интервенција и кај акутно болни пациенти со тешко ограничена подвижност дозата изнесувала 4000 IU (40 mg), субкутано, еднаш на ден. За третман на DVT со или без PE пациентите биле третирани или со 100 IU/kg (1 mg/kg), субкутано, на секои 12 часа или 150 IU/kg (15 mg/kg), субкутано, еднаш на ден. Во клиничките студии за третман на нестабилна ангина и миокарден инфаркт со отсутен Q-бран дозите изнесувале 100 IU/kg (1 mg/kg), субкутано, на секои 12 часа, а за третман на акутен STEMI еноксапарин натриум бил даван во доза од 3000 IU (30 mg) како интравенски болус проследено со 100 IU/kg (1 mg/kg), субкутано, на секои 12 часа.

Најчесто регистрирани несакани ефекти за време на клиничките студии биле хеморагија, тромбоцитопенија и тромбоцитоза (видете дел 4.4 и „Опис на селектираните несакани дејства“).

### **Табеларен приказ на несаканите дејства**

Другите несакани дејства забележани за време на клиничките студии и пријавени по пуштањето на лекот во промет (\*укажува на несакани реакции забележани од постмаркетиншките искуства) се наведени подолу.

Фреквенциите на јавување на несаканите дејства се категоризирани со користење на следната скала: многу често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), повремено ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ретко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) и многу ретко ( $< 1/10000$ ), непозната фреквенција (не може да се утврди од расположивите податоци). Несаканите ефекти се подредени според опаѓање на нивниот интензитет.

### **Нарушувања на крвта и лимфниот систем:**

**Често:** хеморагија, хеморагична анемија\*, тромбоцитопенија, тромбоцитоза.

**Ретко:** еозинофилија\*, случаи на имуно-алергиска тромбоцитопенија со тромбоза; во некои од случаите тромбозата била комплицирана и асоцирана со инфаркт на некој орган или исхемија на екстремитети (видете дел 4.4).



### **Нарушувања на имуниот систем**

Често: алергиска реакција.

Ретко: анафилактична/анафилактоидна реакција вклучително шок\*.

### **Нарушувања на нервниот систем**

Често: главоболка\*

### **Васкуларни нарушувања:**

Ретко: спинален хематом\* (или неврооксијален хематом). Овие реакции резултирале со појава на различен степен на невролошко оштетување вклучително долготрајна или перманентна парализа (видете дел 4.4).

### **Хепатобилијарни нарушувања**

Многу често: пораст на хепаталните ензими (воглавно трансаминазите кои биле над 3 пати од горната референтна вредност).

Повремено: хепатоцелуларно оштетување\*

Ретко: холестатско хепатално оштетување\*

### **Нарушувања на кожата и поткожното ткиво**

Често: уртикарија, пруритус, еритем.

Повремено: булозен дерматитис.

Ретко: алопеција\*, кутан васкулитис\*, кожна некроза\* која обично се јавува на местото на инјектирање (на овие реакции обично им претходела пурпура или појава на еритематозни плаки, инфилтрирани и болни). Нодули на местото на инјектирање\* (инфламаторни нодули, кои не претставувале цисти со еноксапарин). Овие ефекти се повлекле по неколку дена и не биле причина за прекин на терапијата.

### **Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво и коските**

Ретко: остеопороза\* која се јавува при долготрајна терапија (подолго од три месеци).

### **Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација**

Често: хематоми на местото на инјектирање, болка на местото на инјектирање, други реакции на местото на инјектирање (како едем, хеморагија, хиперсензитивност, инфаламација, маса, болка или реакција).

Повремени: локална иритација, некроза на кожата на местото на инјектирање.

### **Лабораториски анализи**

Ретко: хиперкалиемија\* (видете дел 4.4 и 4.5).

### **Опис на селектираните несакани дејства**

#### **Хеморагија**

Овде се вклучени поголемите несакани дејства пријавени кај 4.2% од пациентите (хируршките пациенти) од кои некои случаи биле со фатален исход. Кај хируршките пациенти за големи крварења се сметаат: (1) ако хеморагијата довела до појава на сигнификантен клинички ефект или (2) ако е асоцирана со пад на хемоглобинот од  $\geq 2$  g/dL или со трансфузија на  $\geq 2$  единици на крвни продукти. Ретроперитонеалното и интракранијалното крварење секогаш се сметаат за големи крварења.

Како и при примена на останатите антикоагуланти хеморагијата може да се јави во присуство на придружни фактори на ризик како: органски лезии кои се склони кон крварење, инвазивни процедури или конкомитантна употреба на лекови кои влијаат врз хемостазата (видете дел 4.4 и 4.5).



MedDRA класификација на органи и системи	Профилактика кај хируршки пациенти	Профилактика кај лежечки пациенти	Третман на пациенти со DVT со или без PE	Третман на пациенти со нестабилна ангина/миокардијален инфаркт без елевација на-ST-сегментот	Третман на пациенти со акутен STEMI
Нарушување на крвта и лимфниот систем	Многу често: Хеморагија <sup>α</sup>  Ретко: ретроперитонеална хеморагија	Често: хеморагија <sup>α</sup>	Многу често: хеморагија <sup>α</sup>  Повремено: интракранијална хеморагија, ретроперитонеална хеморагија	Често: хеморагија <sup>α</sup>  Ретко: ретроперитонеална хеморагија	Често: хеморагија <sup>α</sup>  Повремено: интракранијална хеморагија, ретроперитонеална хеморагија

<sup>α</sup>: на пример: хематом, ехимоза, (на друго место освен на местото на апликација) хематом на рана, хематурија, епистакса и гастринтестинално крварење.

#### Тромбоцитопенија и тромбоцитоза

MedDRA класификација на органи и системи	Профилактика кај хируршки пациенти	Профилактика кај медицински пациенти	Третман на пациенти со DVT со или без PE	Третман на пациенти со нестабилна ангина/миокардијален инфаркт без елевација на-ST-сегментот	Третман на пациенти со акутен STEMI
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу често: Тромбоцитоза <sup>β</sup>  Често: Тромбоцитопенија	Повремено: Тромбоцитопенија	Многу често: Тромбоцитоза <sup>β</sup>  Често: Тромбоцитопенија	Повремено: Тромбоцитопенија	Често: Тромбоцитоза <sup>β</sup> Тромбоцитопенија Многу ретко: Имуно-алергиска тромбоцитопенија

<sup>β</sup>: Пораст на тромбоцитите >400 G/L

#### Педијатриски пациенти

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на еноксапарин натриум кај деца (видете дел 4.2).

#### Пријавување на суспектни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање во промет на лекот е од голема важност. На овој начин се обезбедува следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да ги пријави несаканите реакции од лековите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>



## 4.9 Предозирање

### **Знаци и симптоми на предозирање**

Предозирањето кое се јавува по интравенска, екстракорпорална или субкутана администрација на големи дози на еноксапарин натриум може да води до хеморагиски компликации. По перорална апликација и на поголеми дози нема веројатност дека лекот ќе се ресорбира.

### **Третман на предозирање**

Антикоагулантниот ефект може во голем дел да се неутрализира преку бавна IV инјекција на протамин при што дозата на протамин ќе зависи од инјектираната доза на еноксапарин натриум:

- 1 mg протамин го неутрализира антикоагулантниот ефект на 100 IU (1 mg) еноксапарин натриум, во случај еноксапарин натриум да бил аплициран претходните 8 часа.
- Инфузија од 0.5 mg протамин на 100 IU (1 mg) еноксапарин натриум може да се даде доколку од апликацијата на еноксапарин натриум до апликацијата на протамин е поминат временски период подолг од 8 часа или ако е утврдено дека е потребен внес на втора доза протамин.
- Ако поминат повеќе од 12 часа од внесот на еноксапарин натриум може да не е потребна апликација на протамин.

И покрај тоа, дури и при примена на високи дози протамин, анти-Ха активноста на еноксапарин натриум не може целосно да се неутрализира (максимум 60%)(видете во делот со информации за препишување на соли на протамин).

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамски својства

**Фармакотерапевтска група: антитромботични лекови, хепаринска група, АТС код: B01AB05.**

#### **Фармакодинамски ефекти**

Еноксапарин е нискомолекуларен хепарин со средна молекуларна тежина од околу 4500 далтони во кој има дисоцијација на антиромботичниот и антикоагулациониот ефект на стандардниот хепарин. Активната супстанција е натриумова сол.

Во *in vitro* системите еноксапарин има висока анти-Ха активност (околу 100 IU/mg) која е поголема од неговото анти-IIa или антиромботично дејство (околу 28 IU/mg). Кај еноксапарин, односот на овие два ефекта е 3.6. Овие антикоагулантни активности се посредувани преку анти-тромбин III (ATIII) што резултира со анти-тромботски ефект кај луѓе.

Покрај анти-Ха/анти-IIa активноста, и антиромботските и антиинфламаторните особини на еноксапарин биле испитани кај здрави доброволци и пациенти како и во не-клинички модели.

Ова вклучува ATIII-зависна инхибиција на другите фактори на коагулација како фактор VIIa, индукција на ослободување на ендогениот TFPI како и редукција на ослободувањето на von Willebrand-овиот фактор (vWF) од васкуларниот ендотел во крвната циркулација. Познато е дека овие фактори придонесуваат за севкупниот антиромботски ефект на еноксапарин натриум.

При употреба во профилатички цели лекот нема сигнификантно влијание врз активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT). Применет во терапевска доза, го продолжува aPTT за 1.5-2.2 пати во периодот на максималната активност во однос на контролните вредности.



### Клиничка ефикасност и безбедност

- *Превенција на венска тромбемболија асоцирана со хируршки интервенции*

#### **Продолжена профилакса на VTE после ортопедска хируршка интервенција**

Во двојно слепа студија на екстендирана профилактичка примена кај пациенти на кои им била изведена хируршка интервенција за замена на колк, 179 пациенти без венска тромбемболија кои почетно додека биле хоспитализирани биле третирани со еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg) SC, по отпуштање од болницата биле рандомизирани во тек на три недели да примаат или еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg), еднаш на ден, SC (n=90) или плацебо (n=89). Инциденцата на појава на DVT за време на продолжената профилакса била сигнификантно пониска во еноксапарин натриум групата споредено со плацебо; не бил пријавен PE ниту се јавила поголема хеморагија.

Податоците за ефикасноста се наведени во табелата подолу

	<b>Еноксапарин натриум 4 000 IU (40 mg), еднаш на ден, SC n (%)</b>	<b>Плацебо, еднаш на ден, SC n (%)</b>
<b>Сите долготрајно профилактички третирани пациенти</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Вкупна VTE</b>	6 (6.6)	18 (20.2)
• Тотална DVT (%)	6 (6.6)*	18 (20.2)
• Проксимална DVT (%)	5 (5.6)#	7 (8.8)
*p вредност наспроти плацебо=0.008 #p вредност наспроти плацебо=0.537		

Во втора двојно слепа студија, 262 пациенти без VTE болест на кои им била изведена хируршка интервенција за замена на колк, кои почетно додека биле хоспитализирани биле третирани со еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg) SC, по отпуштање од болницата биле рандомизирани во тек на три недели да примаат или еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg), еднаш на ден, SC (n=131) или плацебо (n=131). Слично на првата студија, инциденцата на појава на VTE за време на продолжената профилакса била сигнификантно пониска во еноксапарин натриум групата споредено со плацебо и за тоталната VTE (еноксапарин натриум: 21 [16%] наспроти плацебо: 45 [34.4%]; p=0.001) и за проксималната DVT (еноксапарин натриум: 8 [6.1%] наспроти плацебо: 28 [21.4%]; p<0.001). Не биле регистрирани разлики во однос на големите крварења помеѓу еноксапарин натриум и плацебо групата.

Продолжена профилакса на DVT после хируршка интервенција на карцином

Во двојно слепа, мултицентрична студија била споредена ефикасноста и безбедноста на четири-неделниот наспроти едно-неделниот режим на профилакса со еноксапарин натриум кај 332 пациенти на кои им била изведена елективна хируршка интервенција за третман на абдоминален или пелвичен канцер. Пациентите биле третирани со дневна доза на еноксапарин натриум од 4000 IU (40 mg) SC, во текот на 6-10 дена а потоа биле рандомизирани да примаат или еноксапарин натриум или плацебо во текот на 21 ден. Помеѓу деновите 25 и 31 била изведена билатерална венографија; во некои случаи и порано, доколку се јавиле симптоми на венска тромбемболија. Пациентите биле следени во тек на временски период од три месеци. Еноксапарин натриум аплициран профилактички во текот на 4 недели по изведена хируршка интервенција за третман на абдоминален или пелвичен канцер сигнификантно ја редуцирал инциденцата на венографски евидентирана тромбоза споредено со профилактичкиот едно-неделен



режим на дозирање на еноксапарин натриум. На крајот од двојно-слепата фаза стапката на венска тромбемболија била 12.0 % (n=20) во плацебо групата и 4.8% (n=8) во еноксапарин натриум групата; p=0.02. Оваа разлика перзистирала во текот на три месеци [13.8% vs. 5.5% (n=23 vs 9), p=0.01]. Во текот на двојно-слепите периоди и во периодите на следење не биле регистрирани разлики во стапките на појава на поголеми крварења или други компликации.

- Профилактика на венска тромбемболија кај пациенти со акутна болест за која се очекува да ја ограничи подвижноста на пациентот

Во двојно слепа, мултицентрична студија со паралелни групи еноксапарин натриум во доза од 2000 IU (20 mg) или 4000 IU (40 mg), еднаш на ден, SC бил споредуван со плацебо за профилактика на DVT кај пациенти со тешко ограничена мобилност како последица на акутна болест (дефинирано како растојание на движење под 10 метри во текот на  $\leq 3$  денови). Оваа студија вклучила пациенти со срцева инсуфициенција (NYHA Класа III или IV); акутна респираторна инсуфициенција или комплицирана хронична респираторна инсуфициенција и акутна инфекција или акутна реума; доколку се асоцирани со најмалку еден фактор на ризик за развој на VTE (возраст  $\geq 75$  години, канцер, претходна VTE, обезитас, варикозни вени, хормонска терапија и хронична срцева или респираторна инсуфициенција).

Во студијата биле вклучени вкупно 1102 пациенти од кои во текот 6-14 дена (средно времетраење од 7 дена) биле третирани 1,073 пациенти.

Аплициран во доза од 4000 IU (40 mg), еднаш на ден, SC, еноксапарин натриум сигнификантно ја редуцирал инциденцата на VTE во однос на плацебо. Податоците за ефикасност се наведени во табелата подолу.

	Еноксапарин натриум 2 000 IU (20 mg) еднаш на ден SC n (%)	Еноксапарин натриум 4 000 IU (40 mg) еднаш на ден SC n (%)	Плацебо n (%)
Сите третирани пациенти за време на акутната болест	287 (100)	291(100)	288 (100)
Вкупна VTE (%)	43 (15.0)	16 (5.5)*	43 (14.9)
• Вкупна DVT (%)	43 (15.0)	16 (5.5)	40 (13.9)
• Проксимална DVT (%)	13 (4.5)	5 (1.7)	14 (4.9)
VTE = Венска тромбемболија вклучително DVT, PE, и смрт за која се установила тромбемболиска етиологија * p вредност наспроти плацебо =0.0002			

Околу 3 месеци по почеток на студијата, во еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg) групата се одржала сигнификантно пониска инциденца на VTE споредено со плацебо групата.

Појавата на тотални и големи крварења изнесувала 8.6% и 1.1% во плацебо групата, 11.7% и 0.3% во еноксапарин натриум 2 000 IU (20 mg) групата и 12.6% и 1.7% во еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg) групата.

- Третман на длабока венска тромбоза со или без белодробна емболија

Во мултицентрична студија со паралелни групи, 900 пациенти со акутна DVT на долните екстремитети, со или без PE во интрахоспитални услови биле рандомизирани да примаат или (i) еноксапарин натриум во доза од 150 IU/kg (1.5 mg/kg), еднаш на ден, SC, (ii)



еноксапарин натриум 100 IU/kg (1 mg/kg), на секои 12 часа SC, или (iii) хепарин како IV болус во доза од (5000 IU) проследен со континуирана инфузија (аплицирана да се постигне aPTT од 55-85 секунди).

Во студијата биле рандомизирани вкупно 900 пациенти и сите биле третирани. Сите пациенти исто така примиле варфарин натриум (во доза прилагодена во зависност од протромбинското време за да се постигне INR од 2.0 - 3.0), со почеток во периодот од 72 часа по почеток на третманот со еноксапарин натриум или стандардниот хепарински третман и со траење од 90 дена.

Еноксапарин натриум или стандардниот хепарински третман биле аплицирани минимум 5 дена и се до постигнување на посакуваниот INR (со варфарин натриум). Двата режими на дозирање на еноксапарин натриум биле еквивалентни на стандардната хепаринска терапија во однос на редукција на ризикот од рекурентна венска тромбемболија (DVT и/или PE). Податоците за ефикасност се претставени во табелата подолу.

	Еноксапарин натриум 150 IU/kg (1.5 mg/kg) еднаш на ден SC n (%)	Еноксапарин натриум 100 IU/kg (1 mg/kg) два пати на ден SC n (%)	Хепарин IV терапија прилагодена според aPTT n (%)
Сите третирани DVT пациенти со или без PE	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Вкупна VTE (%)	13 (4.4)*	9 (2.9)*	12 (4.1)
• само DVT (%)	11 (3.7)	7 (2.2)	8 (2.8)
• проксимална DVT (%)	9 (3.0)	6 (1.9)	7 (2.4)
• PE (%)	2 (0.7)	2 (0.6)	4 (1.4)
VTE = Венска тромбемболија (DVT и/или PE)			
* 95% Интервал на доверливост за разликите во третманот за вкупната VTE биле:			
• еноксапарин натриум еднаш на ден наспроти хепарин (-3.0 до 3.5)			
• еноксапарин натриум еднаш на секои 12 часа наспроти хепарин (-4.2 до 1.7).			

Поголемо крварење се јавило кај 1.7% од пациентите од еноксапарин натриум 150 IU/kg (1.5 mg/kg) еднаш на ден групата и кај 1.3% од пациентите од 100 IU/kg (1 mg/kg), два пати на ден групата и кај 2.1% од пациентите од групата која примала хепарин.

• Третман на нестабилна ангина и миокардијален инфаркт без елевација на ST сегментот

Во голема мултицентрична студија, 3,171 пациенти вклучени за време на акутната фаза на нестабилна ангина и миокардијален инфаркт без елевација на ST сегментот (во комбинација со ацетилсалицилна киселина во доза од 100 - 325 mg, еднаш на ден), биле рандомизирани да примаат или еноксапарин 100 IU/kg (1 mg/kg) на секои 12 часа или IV нефракциониран хепарин врз основа на aPTT.

Пациентите биле третирани во интрахоспитални услови во текот на минимум 2 дена и максимум 8 дена се до постигнување на клиничка стабилизација, до ревакуларизационата постапка или до отпуштање од болницата. Пациентите биле следени во временски период до 30 дена. Споредено со хепарин, на ден 14, еноксапарин натриум довел до сигнификантна редукција на комбинираната инциденца на ангина пекторис, миокардијален инфаркт и смрт со намалување од 19.8 до 16.6% (релативна



редукција на ризикот од 16.2%). Овој ефект на редукција на комбинираната инциденца се одржал и по 30 дена (од 23.3 до 19.8%; релативна редукција на ризикот од 15%). Не биле регистрирани сигнификантни разлики во однос на големите крварења иако почесто било забележано крварење на местото на апликација на субкутаната инјекција.

- Третман на акутен миокардијален инфаркт со елевација на ST сегментот

Во голема мултицентрична студија, 20,479 пациенти со STEMI погодни за примена на фибринолитичка терапија биле рандомизирани да примаат или еноксапарин натриум во еднократна доза 3 000 IU (30 mg) како IV болус плус 100 IU/kg (1 mg/kg) SC доза проследена SC инјекција од 100 IU/kg (1 mg/kg) на секои 12 часа или IV нефракциониран хепарин прилагоден според aPTT, во текот на 48 часа.

Сите пациенти биле третирани и со ацетилсалицилна киселина во текот на минимум 30 дена. Кај пациентите со тешко ренално оштетување и кај постарите пациенти (возраст >75 години) дозата на еноксапарин натриум била прилагодена. Субкутаните инјекции на еноксапарин натриум биле давани се до отпуштање од болницата или во временски период од максимум 8 дена (во зависност од тоа што следело прво).

На 4,716 пациенти кои примале антиромботична терапија во слепиот дел од студијата, им била изведена перкутана коронарна интервенција. Заради тоа, кај пациентите кои примале еноксапарин натриум, PCI била изведена со примена на овој лек (без замена) според режимот на дозирање утврден од претходните студии (без дополнителни дози) доколку последната SC инјекција била аплицирана во период пократок од 8 часа пред балон инфлацијата, а ако од последната SC апликација биле изминати повеќе од 8 часа до инфлацијата на балонот им бил даван IV болус на 30 IU/ kg (0.3 mg/kg) еноксапарин натриум.

Споредено со нефракциониран хепарин, еноксапарин натриум сигнификантно ја намалил инциденцата на примарниот параметар составен од: смрт од било која причина или миокардијален ре-инфаркт во првите 30 дена по рандомизацијата [9.9 % во еноксапарин натриум групата споредено со 12.0 % во нефракциониран хепарин групата] со намалување на релативниот ризик од 17%( $p<0.001$ ).

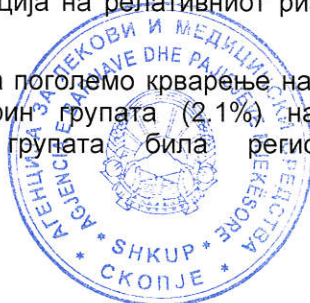
Користа од третманот со еноксапарин натриум во однос на повеќето параметри за ефикасност била евидентна по 48 часа, во кое време била регистрирана редукција на релативниот ризик миокардијален ре-инфаркт од 35% споредено со третманот со нефракциониран хепарин ( $p<0.001$ ).

Бенефитот од ефектот на еноксапарин натриум врз примарниот параметар за ефикасност бил конзистентен низ клучните подгрупи на пациенти, вклучително низ различните групи според возраст, пол, локација на инфарктот, историја на дијабетес, историја на претходен миокардијален инфаркт, тип на применет фибринолитик и време до терапијата.

Бил регистриран сигнификантен бенефит од третманот со еноксапарин натриум наспроти нефракциониран хепарин кај пациентите на кои им била изведена перкутана коронарна интервенција во периодот од 30 дена по рандомизацијата (23 % редукција на релативниот ризик) или кои примале медикаментозна терапија (15 % редукција на релативниот ризик,  $p=0.27$  за интервенцијата).

На 30-тиот ден стапката на композитниот исход (смрт, миокардијален ре-инфаркт или интракранијална хеморагија; како мерка за целокупниот клинички бенефит) била сигнификантно пониска ( $p<0.0001$ ) во еноксапарин групата (10.1%) споредено со хепарин групата (12.2%), со редукција на релативниот ризик од 17% во прилог на третманот со еноксапарин натриум.

Инциденцата на појава на поголемо крварење на 30 дена била сигнификантно повисока ( $p<0.0001$ ) во еноксапарин групата (2.1%) наспроти хепарин групата (1.4%). Во еноксапарин натриум групата била регистрирана повисока инциденца на



гастроинтестинално крварење (0.5%) наспроти хепарин групата (0.1%), додека пак инциденцата на интракранијална хеморагија била слична во двете групи на пациенти (0.8% со еноксапарин натриум наспроти 0.7% со хепарин).

Корисниот ефект на еноксапарин натриум врз примарниот параметар за ефикасност регистриран во првите 30 дена од третманот се одржал за време на 12-месечниот период на следење.

### **Хепатално оштетување**

Литературните податоци покажуваат дека примената на еноксапарин натриум 4000 IU (40 mg) кај пациенти со цироза (Child-Pugh класа B-C) е безбедна и ефективна во превенцијата на појава на портална венска тромбоза. Кај пациентите со хепатално оштетување потребно е да се превземат мерки на претпазливост бидејќи ризикот од крварење е повисок кај овие пациенти (видете дел 4.4), а не се изведени официјални студии со дозирање кај пациенти со цироза (Child Pugh класа A, B или C).

## **5.2 Фармакокинетски својства**

### **Општи особини**

Фармакокинетските параметри на еноксапарин натриум биле проучувани врз основа на плазматската анти-Ха и анти-IIa активност, по поединечна и повеќекратна субкутана апликација и по единечна интравенска апликација на препорачаните дози. Квантитативното одредување на фармакокинетската активност на анти-Ха и анти-IIa било извршено со валидиран амидолитичен метод.

### **Абсорпција**

После субкутана инјекција, според анти-Ха активноста еноксапарин натриум брзо и речиси комплетно се ресорбира (апсолутната биорасположивост е околу 100%). Може да се применуваат различни формулации и режими на дозирање. После субкутана апликација средната максимална плазматска и анти-Ха активност се забележува помеѓу третиот и петиот час. По единечна SC инјекција на дози од 2000 IU, 4000 IU, 100 IU/kg и 150 IU/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg и 1.5 mg/kg) се достигнува околу 0.2, 0.4, 1.0 и 1.3 анти-Ха IU/ml, соодветно.

Апликацијата на IV болус од 3000 IU (30 mg) веднаш проследен со 100 IU/kg (1 mg/kg) SC на секои 12 часа резултира со почетно максимално анти-Ха ниво од 1.16 IU/ml (n=16) и средна изложеност која соодветствува на 88% од експозицијата при "steady-state". Стабилна концентрација во плазмата се достигнува на вториот ден од третманот.

По повеќекратна субкутана апликација на доза од 4000 IU (40 mg), еднаш на ден и 150 IU/kg (1.5 mg/kg), еднаш на ден, кај здрави доброволци, стабилно ниво во плазмата се постигнува на вториот ден, со средна активност на еноксапаринот за околу 15% повисока од вредноста регистрирана по апликација на единечна доза од лекот. По повеќекратна субкутана апликација на доза од 100 IU/kg (1 mg/kg), два пати на ден, стабилно ниво во плазмата се постигнува на третиот до четвртиот ден, со средна активност на еноксапаринот за околу 65% повисока од вредноста регистрирана по апликација на единечна доза од лекот и со максимална и минимална анти-Ха активност околу 1.2 и 0.52 анти-Ха IU/ml, соодветно. Волуменот на инјектирање и концентрацијата на дозата при употреба на дози над 100-200 mg/ml не влијае врз фармакокинетските параметри кај здрави доброволци.

Фармакокинетиката на еноксапарин натриум е линеарна во интервалот на препорачаната доза. Интра- и интериндивидуална варијабилност е ниска. По повеќекратна субкутана апликација не доаѓа до акумулација на лекот. Плазматската анти-IIa активност по субкутана апликација е околу 10 пати пониска од анти-Ха активноста. Средна максимална анти-IIa активност е регистрирана околу 3-4 часа по субкутана апликација и достигнува до 0.13 IU/ml и 0.19 IU/ml по повеќекратна апликација на доза од 100 IU/kg (1 mg/kg) два пати на ден и 150 IU/kg (1.5 mg/kg) еднаш на ден, соодветно.



### **Дистрибуција**

Волуменот на дистрибуција на анти-Ха активноста на еноксапарин е околу 4.3L и е приближно еднаков со волуменот на крвта.

### **Метаболизам**

Еноксапарин натриум се метаболизира главно во црниот дроб со десулфација и/или деполимеризација до метаболити со помала молекуларна тежина со многу пониска потентност.

### **Елиминација**

Еноксапарин натриум е лек со низок клиренс со среден клиренс на анти-Ха активноста од 0.74 L/h по апликација на 150 IU/kg (1.5 mg/kg) преку шест часовна IV инфузија.

Еноксапарин покажува монофазна елиминација со полуживот од околу 5 часа по единечна субкутана апликација, до 7 часа при повеќекратна апликација.

Реналниот клиренс на активните фрагменти изнесува околу 10% од аплицираната доза, а тоталната ренална елиминација на активни и неактивни компоненти е околу 40% од внесената доза.

### **Посебни популации**

#### **Постари пациенти**

Врз основа на резултатите од популационите фармакокинетски анализи, кинетиката на еноксапарин натриум кај постарите пациенти со очувана ренална функција е слична како кај помлади пациенти. Поради физиолошката детеорација на функцијата на бубрезите со текот на годините, кај оваа популациона група можна е побавна елиминација на лекот (видете дел 4.2).

#### **Хепатално оштетување**

Во студија спроведена кај пациенти со напредната цироза кои примале еноксапарин натриум во доза од 4000 IU (40 mg), еднаш на ден, било регистрирано намалување на максималната анти-Ха активност како последица на зголемен степен на хепатално оштетување (класифицирано според Child-Pugh). Оваа редукција на анти-Ха активноста воглавно се должи на пад на нивото на ATIII како последица на намалената синтеза на ATIII кај пациентите со оштетена хепатална функција.

#### **Ренално оштетување**

При стабилно ниво на лекот во плазмата постои линеарна поврзаност помеѓу плазматскиот клиренс на анти-Ха и креатининскиот клиренс. Овој податок укажува дека кај пациентите со редуцирана ренална функција постои намален клиренс на еноксапарин натриум. По постигнување на стабилно ниво на лекот во плазмата по повеќекратна SC апликација на еноксапарин натриум во доза од 4000 IU (40 mg), еднаш на ден било регистрирано слабо зголемување на изложеноста на анти-Ха (претставена преку AUC) кај пациентите со слабо (креатинин клиренс 50-80 ml/min) и умерено (креатинин клиренс 30-50 ml/min) ренално оштетување. Кај пациентите со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/min), по постигнување на стабилно ниво на лекот во плазмата по повеќекратна SC апликација на еноксапарин натриум во доза од 4000 IU (40 mg), еднаш на ден бил регистриран сигнификантен пораст на AUC за околу 65% (видете дел 4.2 и 4.4).



### Хемодијализа

По единечна апликација на интравенски дози од 25 IU, 50 IU или 100 IU/kg (0.25, 0.50 или 1.0 mg/kg) фармакокинетиката на еноксапарин натриум, била слична како кај контролната популација но била регистрирана двократна повисока AUC споредено со контролата.

### Телесна тежина

По повеќекратна субкутана апликација на доза од 150 IU/kg (1.5 mg/kg) еднаш на ден, при "steady state" средната AUC на анти-Ха активноста била слабо повисока кај обезните здрави доброволци (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) споредено со контролната група на испитаници со нормална телесна тежина; не бил забележан пораст на максималната анти-Ха активност во плазмата. По субкутана апликација кај обезните пациенти бил забележан понизок клиренс на лекот.

Кај жените и мажите со мала телесна тежина (под 45 kg) односно (под 57 kg), при употреба на еноксапарин натриум во единечна SC доза од 4 000 IU (40 mg) (неприлагодена според телесната тежина) забележана е зголемена анти-Ха изложеност за 52% односно за 27%, споредено со контролната група на испитаници со нормална телесна тежина (видете дел 4.4).

### Фармакокинетски интеракции

При истовремена примена на еноксапарин натриум и тромболитици не биле забележани фармакокинетски интеракции.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Наспроти антикоагулантниот ефект на еноксапарин натриум, не биле забележани несакани дејства при следните студии за токсичност:

- давање на еноксапарин во доза од 15 mg/kg на ден, субкутано, кај стаорци и кучиња, во временски период од 13 недели;
- давање на еноксапарин во дози од 10 mg/kg на ден, субкутано и интравенски, кај стаорци и мајмуни, во временски период од 26 недели.

Еноксапарин нема мутагено дејство во *in vitro* тестовите, вклучувајќи го и Амес-овиот тест, тестот со предизвикување мутации на локусот за ензимот тимидин киназа во клетки од L5178Y (лимфом кај мишки), аберацијата на хромозоми во хумани лимфоцити и *in vivo* тестот со аберација на хромозоми во клетки од коскена срцевина на стаорец.

Студиите за испитување на тератогеното дејство биле изведени кај бремени женки на стаорци и зајаци со субкутано давање на еноксапарин во дози до 30 mg/kg/ден.

Не бил забележан тератоген или фетотоксичен ефект предизвикан со еноксапарин. Еноксапарин не покажал ефекти врз фертилитетот и репродуктивните перформанси на машки и женски стаорци при давање на субкутани дози до 20 mg/kg на ден.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Вода за инјекции.

### **6.2 Инкомпатибилност**

SC инјекција: да не се меша со други производи

IV (болус) инјекција (примена само при индикација STEMI): еноксапарин натриум може безбедно да се аплицира со обичен физиолошки раствор (0.9%) или со 5% раствор на декстроза во вода (видете дел 4.2)

### **6.3 Рок на траење**

Претходно наполнет шприц:  
3 години.



Резреден производ (раствор):  
Разредениот раствор треба веднаш да се употреби.

#### **6.4 Начин на чување**

Лекот да се чува на температура до 25 °С. Да не се замрзнува.

#### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

- 0.2 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен тип I) - кутија со 10 шприца.
- 0.4 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен тип I) - кутија со 10 шприца.

#### **6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Претходно наполнетите шприцеви се спремни за употреба. За начинот на администрација видете во дел 4.2. Употребете ги само ако растворот во нив е чист, безбоен до жолтеникав. Секој шприц е за една употреба. Неупотребената количина од лекот или отпадниот материјал треба да се отстрани во согласност со важечките прописи.

#### **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

АМИКУС ФАРМА доел

бул. Партизански Одреди бр.62, лам. Ц, мез.3, влез 1  
1000, Скопје ; Република Северна Македонија

#### **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

- Слехане (epocharin), 2000 IU (20 mg)/0.2 ml раствор за инјектирање, 10 наполнети инјекциски шприца со игла x 0.2 ml/кутија –
- Слехане (epocharin), 4000 IU (40 mg)/0.4 ml раствор за инјектирање, 10 наполнети инјекциски шприца со игла x 0.4ml/кутија –

#### **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

#### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Ноември, 2021 год.

