

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

CLEXANE 2000 анти-Ха IU /0,2 ml

CLEXANE 4000 анти-Ха IU/0,4 ml

CLEXANE 6000 анти-Ха IU/0,6 ml

CLEXANE 8000 анти-Ха IU/0,8 ml

CLEXANE 10 000 анти-Ха IU/1 ml,

раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц

CLEXANE 30 000 анти-Ха IU/3 ml,

раствор за инјектирање во мултидозна вијала

еноксапарин натриум (enoxaparine sodium)

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Clexane® 2000 анти-Ха IU/0.2 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.
- Clexane 4000 анти-Ха IU/0.4 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.
- Clexane® 6000 анти-Ха IU/0.6 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц
- Clexane® 8000 анти-Ха IU/0.8 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.
- Clexane® 10000 анти-Ха IU/1 ml, раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.
- Clexane 30000 анти-Ха IU/3.0 ml (300 mg), раствор за инјектирање во мултидозна вијала.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- Еден претходно наполнет шприц од 0.2 ml содржи 2000 анти-Ха IU (еквивалентно на 20 mg еноксапарин натриум).
- Еден претходно наполнет шприц од 0.4 ml содржи 4000 анти-Ха IU (еквивалентно на 40 mg еноксапарин натриум).
- Еден претходно наполнет шприц од 0.6 ml содржи 6000 анти-Ха IU (еквивалентно на 60 mg еноксапарин натриум).
- Еден претходно наполнет шприц од 0.8 ml содржи 8000 анти-Ха IU (еквивалентно на 80 mg еноксапарин натриум).
- Еден претходно наполнет шприц од 1 ml содржи 10000 анти-Ха IU (еквивалентно на 100 mg еноксапарин натриум).

Clexane мултидозна вијала:

- Една мултидозна вијала од 3 ml содржи 30000 анти-Ха IU (еквивалентно на 300 mg еноксапарин натриум).

За целата листа на еципиенси видете во Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц.
- Раствор за инјектирање во мултидозна вијала.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ



Овој медицински производ е нискомолекуларен хепарин (LMWH).

Лекот е наменет за следново:

CLEXANE 2000, 4000 и 30 000 анти-Ха IU :

- Профилакса на тромбоемболиски венски заболувања при умерено или високоризични хируршки интервенции.
- Превенција на тромби формирани при екстракорпорална циркулација за време на хемодијализа (со вообичаено траење од ≤ 4 часа).

CLEXANE 4000 анти-Ха IU / ml:

- профилакса на длабоки венски тромбози кај пациенти кои долго време лежат поради акутни заболувања вклучувајќи:
 - o срцева инсуфициенција од III или IV стадиум според класификацијата на NYHA;
 - o акутна респираторна инсуфициенција;
 - o или акутна инфекција или акутно ревматско заболување кое е проследено со најмалку еден фактор на ризик за венска тромбоемболија.

CLEXANE 6000, 8000, 10 000 и 30 000 анти-Ха IU :

- терапија на длабоки венски тромбози со или без белодробен емболизам, без тешка клиничка слика (со исклучок на белодробна емболија која наложува потреба од терапија со тромболитици или хируршка интервенција);
- терапија на нестабилна ангина и не-Q-инфаркт на миокард во акутна фаза, во комбинација со аспирин (ацетилсалицилна киселина).
- терапија на акутен инфаркт на миокардот со елевација на СТ-сегментот во комбинација со тромболитичен лек кај пациенти кои се подобни или не за коронарна ангиопластика.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА АПЛИЦИРАЊЕ

Начин на апликација

Лекот мора да се дава како СУБКУТАНА ИНЈЕКЦИЈА (освен кај пациенти кои се на хемодијализа и кај пациенти со акутен инфаркт на миокард со елевација на СТ-сегментот кај кои е потребна примена на интравенски болус од CLEXANE 6000, 8000, 10 000 и 30 000 IU анти-Ха).

Оваа фармацевтска форма на лекот е соодветна за примена кај возрасни пациенти.

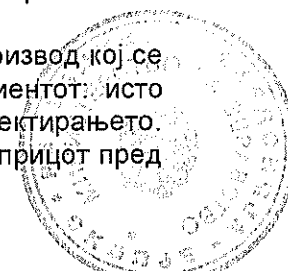
Да не се инјектира интрамускулно.

1 ml од растворот за инјектирање е еквивалентен на околу 10 000 анти-Ха IU еноксапарин.

Субкутана администрација на лекот

CLEXANE 2000, 4000 анти-Ха IU: Претходно наполнетиот шприц е подготвен за употреба; не го истиснувајте воздухот од шприцот пред да се инјектира растворот.

CLEXANE 6000, 8000 и 10 000 анти-Ха IU : количината на медицинскиот производ кој се инјектира треба да се прилагоди врз основа на телесната тежина на пациентот: исто така, секоја прекумерна количина на лекот треба да се отстрани пред инјектирањето. Доколку нема прекумерна количина на лек, не го истиснувајте воздухот од шприцот пред аплицирање на инјекцијата.



CLEXANE 30000 анти-Ха IU: потребно е точно да се измери волуменот на лекот за инјектирање со извлекување од вијалата со инјекциски шприц и игла која е соодветна за субкутано инјектирање. Кај мултидозни вијали се препорачува примена на многу тенка игла (со дијаметар од најмногу 0,5 mm).

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

Интравенска апликација на лекот (интравенски болус). Примена на мултидозна вијала на CLEXANE 30 000 анти-Ха IU /3ml за лекување на акутен инфаркт на миокард со елевација на СТ-сегментот

Терапијата започнува со интравенски болус кој е веднаш проследен со субкутано инјектирање. Мултидозната вијала ќе се користи за да се овозможи извлекување на почетната доза од 3000 IU или 0,3 ml со помош на инјекциски шприц од 1 ml (тип на шприц за инсулин). Оваа доза на еноксапарин треба да се инјектира во вена, без да биде измешана или аплицирана со други лекови.

Со цел да се избегнат траги од други производ и нивно мешање со еноксапаринот, линијата на инјектирање треба да биде исполнета со доволна количина на физиолошки или глюкозен раствор пред и по интравенскиот болус на еноксапарин. Еноксапаринот може да се аплицира без ризик со нормален раствор на физиолошки серум (0,9%) или глюкозен раствор од 5%.

Во болничка средина, мултидозната вијала овозможува земање на:

- потребната доза при првото субкутано инјектирање со 100 IU/kg, кое се врши во исто време со интравенскиот болус, а потоа субкутаните инјекции од 100 IU/kg се аплицираат на секои 12 часа,
- дозата од 30 IU/kg за интравенски болус во случај на коронарна ангиопластика.

Општи препораки

За време на терапијата треба редовно да се следи бројот на тромбоцитите поради ризикот од појава на хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT) (видете Мерки на претпазливост и предупредување).

Профилактика на венска тромбоза кај хируршки пациенти

Овие препораки се однесуваат на хируршки интервенции изведени под општа анестезија.

За хируршки интервенции изведени под епидурална или спинална анестезија, треба да се процени користа од преопративна апликација на еноксапарин наспроти теоретскиот ризик од појава на спинален хематом (видете Претпазливост при употреба на лекот).

- Режим на аплицирање:

Субкутана инјекција, еднаш на ден.

- Дозирање :

Дозата треба да се одреди индивидуално за секој пациент, во зависност од ризикот кој е асоциран со пациентот и типот на хируршката интервенција која треба да му се изврши.



- Хируршки интервенции со умерен ризик за тромбоемболизам

При изведување на хируршки интервенции со умерен ризик за тромбоемболизам и кај пациенти кои не се високоризични за појава на тромбоемболија, ефикасна превенција на тромбоемболичното заболување се постигнува со примена на инјекција од 2000 анти-Ха IU (0.2 ml), еднаш на ден.

Според испитаниот тераписки режим, првата инјекција треба да се аплицира 2 часа пред хируршката интервенција.

- Хируршки интервенции со висок ризик за тромбоемболизам:

- Операција на колк или колено:

Се аплицира доза од 4000 анти-Ха IU (0.4 ml), еднаш на ден. Првата инјекција од 4000 анти-Ха IU (цела доза) треба да се даде 12 часа пред хируршката интервенција или треба да се аплицира доза од 2000 анти-Ха IU (прва инекција) 2 часа пред интервенцијата.

- Други ситуации:

Кога поради типот на хируршка интервенција која треба да се изведе постои зголемен ризик од тромбоемболија (особено при операција на карцином) и/или ако пациентот е високоризичен за појава на тромбоемболија (особено пациенти со историја на тромбоемболија), треба да се размисли за апликација на профилатична доза идентично како при високоризични оперативни зафати во ортопедијата (операции на колк или колено).

- Времетраење на третманот:

Терапијата со нискомолекуларен хепарин, придружувана со вообичаените методи за еластична поддршка на долните екстремитети, трае сè додека пациентот не стане целосно активен и не премине на амбулантно лекување:

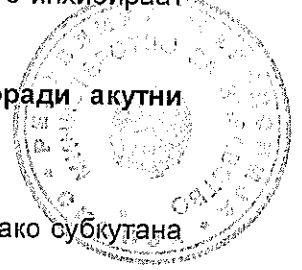
- Во општата хирургија, времетраењето на третманот со нискомолекуларен хепарин е најмногу 10 дена, освен кај пациенти кои се високоризични за појава на венска тромбоемболија (видете Мерки на претпазливост и предупредување);
- Во ортопедијата, докажана е терапевтската корист од профилатичен третман кој се состои од една инјекција на 4000 анти-Ха IU еноксапарин на ден, во период од 4-5 недели по операција на колк;
- Ако по препорачаниот терапевтски режим кај пациентот сè уште постои ризик од венска тромбоемболија, треба да се размисли за продолжување на профилатиката, особено преку апликација на перорални антикоагулантни средства.

Сè уште не е утврдена клиничката корист од долготрајната примена на нискомолекуларен хепарин или перорални антикоагулантни средства (кои го инхибираат витаминот К).

Профилатика на венски тромбоемболизам кај лежечки пациенти поради акутни болести

- Дозирање :

Се аплицира доза од 40 mg или 4000 анти-Ха IU/0.4 ml, еднаш на ден, како субкутана инјекција.



- Времетраење на третманот:

Докажано е дека користа од терапијата трае од 6 до 14 дена.

Сè уште не постојат податоци во врска со ефикасноста и безбедноста на продолжената профилакса над 14 дена. Ако по препорачаниот терапевтски режим кај пациентот сè уште постојат ризици од тромбоемболија, треба да се размисли за продолжување на профилаксата, особено преку апликација на перорални антикоагулантни средства.

Превенција на екстракорпорални тромби за време на хемодијализа

ЛЕКОТ ТРЕБА ДА СЕ ИНЈЕКТИРА ИНТРАВАСКУЛАРНО (во артериската линија од системот за дијализа).

Кај пациенти кои подлежат на повторувана хемодијализа, превенцијата на создавањето на тромби вон екстракорпоралниот систем се постигнува со инјектирање на почетна доза од 100 анти-Ха IU/kg во артериската линија со системот на дијализа, на почетокот на третманот.

Оваа доза, аплицирана како единечна интраваскуларна болус инјекција, е доволна само при хемодијализа со времетраење од 4 часа или помалку. Дозата може да се прилагоди во согласност со високата интер- и интраиндивидуална варијабилност.

Максимална препорачана доза е 100 анти -Ха IU/kg.

Кај пациенти на хемодијализа со висок ризик од крварење (особено при пре- и постоперативна дијализа) или при активно крварење, дозата треба да се намали на 50 анти-Ха IU/kg кај двоен васкуларен пристап или на 75 анти-Ха IU /kg кај единечен васкуларен пристап.

Терапија на длабока венска тромбоза кај пациенти со или без пулмонална емболија, кои се без тешка клиничка слика

Секое сомневање на длабока венска тромбоза треба брзо да се потврди преку соодветни испитувања.

- Режим на аплицирање:

Две инјекции на ден на секои 12 часа.

- Дозирање :

Дозата во една инјекција е 100 анти-Ха IU/kg.

Нема податоци за дозирање на нискомолекуларен хепарин кај пациенти со телесна тежина над 100 kg или помалку од 40 kg. Ефикасноста од примената на нискомолекуларен хепарин може да е слабо намалена кај пациентите потешки од 100 kg, додека пак, ризикот од крварење може да е повисок кај пациенти со телесна маса под 40 kg. Кај овие групи на пациенти клиничката состојба треба да се следи.

- Траење на третманот кај пациенти со длабока венска тромбоза

Третманот со нискомолекуларен хепарин треба брзо да се замени со перорална антикоагулантна терапија, освен во случаи каде што тоа е контраиндицирано. Времетраењето на третманот со нискомолекуларен хепарин не треба да е повеќе од 10 дена, вклучувајќи го и периодот потребен за постигнување на саканиот перорален антикоагулантен ефект, освен во случаи кога тоа е тешко да се постигне (видете Мерки на претпазливост и предупредување). Поради тоа, треба што е можно побрзо да се започне со перорална антикоагулантна терапија.

Терапија на нестабилна ангина и не-Q-инфаркт на миокард

Се препорачува доза од 100 анти-Ха IU/kg еноксапарин, двапати на ден, на секои 12 часа, како субкутана инјекција, придружена со аспирин (ацетилсалицилна киселина) (препорачано дозирање: се почнува со минимална ударна доза од 160 mg, а потоа се даваат 75-325 mg на ден, перорално).

Терапијата треба да продолжи до стабилизирањето на клиничкиот статус; препорачано времетраење на третманот е 2-8 дена.

Терапија на акутен инфаркт на миокардот со елевација на СТ-сегментот во комбинација со тромболитичен лек кај пациенти кои се подобни или не за коронарна ангиопластика

Препорачана доза е 3000 анти-Ха IU како интравенски болус придружено со 100 анти-Ха IU/kg како субкутана инјекција, аплицирани за време од 15 минути, а потоа на секои 12 часа (максимум 10 000 анти-Ха IU за првите две субкутани дози).

Кога се дава истовремено со тромболитици (фибрин специфични или неспецифични), првата доза од еноксапарин треба да се аплицира во временски период помеѓу 15 минути пред, до 30 минути по почнувањето на фибринолитичната терапија.

Препорачано времетраење на третманот со еноксапарин натриум е 8 дена или до прекинот на болничкиот третман, доколку хоспитализацијата трае помалку од 8 дена.

Придружна терапија: Пациентите треба да земаат и ацетилсалицилна киселина најбрзо што е можно по јавувањето на симптоми за акутен миокардијален инфаркт (75-325 mg еднаш на ден, во период од најмалку 30 дена), освен кога тоа е контраиндицирано.

Кај пациенти кои се третираат со коронарна ангиопластика:

- ако последната доза на еноксапарин е дадена субкутано, во временски период пократок од 8 часа пред балон инфлацијата, не е потребна дополнителна доза;
- ако последната доза на еноксапарин е дадена субкутано, во временски период подолг од 8 часа пред балон инфлацијата, треба да се даде еноксапарин во доза од 30 анти-Ха IU/kg како интравенски болус.

За поголема прецизност на волуменот кој треба да се инјектира, се препорачува лекот да се разреди до 300 IU/ml (на пример, 0.3 ml еноксапарин се разредува во 10 ml) (погледнете ја табелата подолу).

Волумени кои треба да се инјектираат при разредување на лекот за пациенти со коронарна ангиопластика:

Тежина (во kg)	Потребна доза (во IU)	Волумен кој треба да се инјектира при разредување до 300 IU/ml (на пр., 0.3 ml еноксапарин се разредува во 10 ml) (во ml)
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5

100	3000	10
-----	------	----

Пациенти на возраст од ≥ 75 години: при третман на акутен инфаркт на миокардот со елевација на СТ-сегментот да не се аплицира почетен интравенски болус. Се даваат 75 анти-Ха IU/kg на секои 12 часа како субкутана инјекција (максимум 7 500 анти-Ха IU само за првите две субкутани дози).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ:

Без разлика на препорачаната доза (куративна или превентивна), овој лек НЕ СМЕЕ да се употребува во следните ситуации:

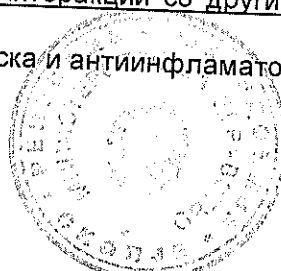
- При пречувствителност на еноксапарин, хепарин или неговите деривати, вклучувајќи други нискомолекуларни хепарини;
 - Историја на тешка HIT тромбоцитопенија тип 2 (без разлика дали е предизвикана од нефракциониран или нискомолекуларен хепарин) (видете Претпазливост при употреба на лекот);
 - Крварење или склоност кон крварење поврзано со нарушување на хемостазата (со исклучок на дисеминираните интраваскуларни коагулации - ДИК кои не се поврзани со апликација на хепарин - видете Претпазливост при употреба на лекот);
 - Органски лезии со ризик од крварење;
 - Клинички значајно акутно крварење.
- CLEXANE 30 000 анти-Ха IU /3 ml; кај прематуриси или новородени во нормален термин, поради содржината на бензил алкохол.

Применет во куративна доза, овој лек НЕ СМЕЕ да се употребува во следните ситуации:

- Интрацеребрална хеморагија;
- Во отсуство на податоци, лекот не треба да се употребува кај пациенти со тешко ренално нарушување (клиренс на креатинин околу 30 ml/мин според формулата на Cockcroft), освен кај пациенти на дијализа. Кај пациентите со тешко ренално нарушување треба да се применува нефракциониран хепарин. За одредување на клиренсот на креатинин според формулата на Cockcroft, треба да се има податок за телесната маса на пациентот (видете Претпазливост при употреба на лекот);
- Кај пациенти кои се на терапија со нискомолекуларен хепарин не смее да се изведува спинална или епидурална анестезија.

Применет во куративна доза, овој лек НЕ СЕ ПРЕПОРАЧУВА за употреба во следните ситуации:

- Акутен екстензивен исхемичен мозочен удар, со или без губење на свеста. Ако ударот е предизвикан од емболус, лекот не смее да се дава во првите 72 часа. Не е утврдена ефикасноста од примената на куративни дози на нискомолекуларен хепарин кај пациенти со мозочен удар, без разлика на причината, екстензитетот или клиничката тежина на ударот;
- Акутен инфективен ендокардит (освен кај некои состојби на срцева емболија);
- Слабо до умерено ренално нарушување (клиренс на креатинин помеѓу 30 и 60 ml/мин);
- Во комбинација со некој од следниве лекови (видете Интеракции со други лекови и други форми на интеракции):
 - o Ацетилсалицилна киселина во аналгетска, антипиретска и антиинфламаторна доза,
 - o НСАИЛ (системска примена),
 - o Декстран 40 (парентално).



Применет во профилактична доза, овој лек НЕ СЕ ПРЕПОРАЧУВА за употреба во следните ситуации:

- Кај пациенти со тешко ренално нарушување (клиренс на креатинин околу 30 ml/мин според процената на формулата од Cockcroft - видете Претпазливост при употреба на лекот);
- За време на првите 24 часа по интрацеребрално крварење.
- Кај пациенти на возраст над 65 години, во комбинација со следниве лекови (видете Интеракции со други лекови и други форми на интеракции):
 - o Ацетилсалицилна киселина во аналгетска, антипиретска и антиинфламаторна доза,
 - o НСАИЛ (системска примена),
 - o Декстран 40 (парентално).

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ:

Концентрацијата на различни нискомолекуларни хепарини е прикажана во анти-Ха интернационални единици (IU), но нивната ефикасност не е ограничена само со нивната анти-Ха-активност. Секој режим на дозирање на нискомолекуларен хепарин (LMWH) е валидизиран преку специфични клинички студии и, поради тоа, режимите на дозирање на нискомолекуларните хепарини не смее да се заменуваат еден со друг ниту со оние на други синтетички полисахариди. Нивната употреба бара посебно внимание, почитување и познавање на специфичните инструкции за употреба на секој поединечен патентиран медицински производ.

CLEXANE 30, 000 анти-Ха IU: овој лек содржи 15 mg/ml бензил алкохол. Истиот може да предизвика токсични и анафилактични реакции при примена кај новородени и деца на возраст под 3 години.

Посебни предупредувања

- Ризик од крварење:

Строго треба да се следат препораките за режимот на дозирање (дозата и времетраењето на третманот). Отстапувањето од препорачаниот режим на дозирање може да резултира со појава на крварење, особено кај високоризичните пациенти (постари пациенти, пациенти со ренално нарушување итн.).

Во следните ситуации е пријавено крварење кое може да има сериозни последици:

- o Постари пациенти (особено пациенти со нарушување на реналната функција асоцирано со возраста);
- o Пациенти со ренална инсуфициенција,
- o Пациенти со телесна тежина помала од 40 kg,
- o Ако лекувањето продолжува подолго од препорачаното времетраење од 10 дена,
- o Отстапување од препорачаниот режим на дозирање (особено од препораките за времетраење на третманот и дозата која во куративната терапија е одредена според телесната тежина на пациентот);
- o Кoadминистрација со лекови кои го зголемуваат ризикот од крварење (видете Интеракции со други лекови и други форми на интеракции):

Кај постари пациенти и/или пациенти со ренално нарушување, како и во случаи на продолжување на терапијата подолго од 10 дена, треба да се преземат посебни мерки на претпазливост и пациентот треба внимателно да се следи.



Во некои случаи, одредувањето на анти-Ха активноста на еноксапарин може да помогне во утврдувањето на акумулацијата на лекот (видете Претпазливост при употреба на лекот/Лабораториски анализи).

- **Ризик од хепарин индуцирана тромбоцитопенија (НИТ):**

Доколку при терапија со нискомолекуларни хепарини (во куративна или превентивна доза) се јават компликации како:

- егзацербација на тромбозата која се третира,
- флебитис,
- пулмонална емболија,
- акутна исхемија на долните екстремитети,
- инфаркт на миокардот или исхемичен инсулт,

постои ризик од појава на хепарин индуцирана тромбоцитопенија и треба веднаш да се одреди бројот на тромбоцитите кај пациентот (видете Претпазливост при употреба на лекот).

- **Употреба кај деца:**

Во отсуство на релевантни податоци, нискомолекуларните хепарини не се препорачуваат за примена кај деца.

- **Вештачки срцеви валвули:**

Нема клинички студии кои ја покажуваат ефикасноста и безбедноста на еноксапарин 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 за превенција на венски тромбоемболиски компликации.

- **Бременост:**

Во клиничка студија со вклучени бремени жени со вештачки срцеви валвули кои примале 100 анти-Ха IU /kg еноксапарин два пати на ден за намалување на ризикот од тромбоемболиски компликации, кај 2 од 8 жени се развила тромбоза кој 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 за превенција на венски тромбоемболиски компликации.

Ризикот од појава на тромбоемболиски компликации е повисок кај оваа група на пациенти.

- **Профилакса:**

При акутна инфекција или акутно ревматско заболување, профилактичката терапија е дозволена само доколку истите се проследени со најмалку еден од следниве фактори на ризик од венска тромбоемболија:

- возраст > 75 години,
- карцином,
- историја на венска тромбоемболија,
- прекумерна телесна тежина,
- хормонална терапија,
- срцева инсуфициенција,
- хронична респираторна инсуфициенција;

Кај медицинската профилакса, искуството кај пациенти постари од 80 години чијашто тежина е помала од 40 kg е многу ограничено.



Мерки на претпазливост

- Хеморагија:
Како и при употребата на сите антикоагулантни лекови, може да се јави крварење (хеморагија) (видете Несакани дејства). Во случај на крварење, треба да се идентификува причината за крварењето и да се преземат соодветни терапевтски мерки.
- Ренална функција:
Пред почетокот на терапијата со нискомолекуларни хепарини, треба да се направи процена на реналната функција на пациентот (особено кај пациенти на возраст над 75 години) и да се пресмета клиренсот на креатинин (Clcr) според формулата на Cockcroft врз основа на телесната тежина на пациентот:
Кај мажи, $Clcr = (140 - \text{возраст во години}) \times \text{телесна тежина во kg} / (0.814 \times \text{серум. концентрација на креатинин во } \mu\text{mol/L})$.
Кај жени, вредноста добиена со оваа формула треба да се помножи со 0.85.
Кога серумскиот креатинин се изразува во mg/l, добиената вредност треба да се помножи со 8.8.
При куративна терапија, употребата на нискомолекуларни хепарини е контраиндицирана кај пациенти со дијагностицирана тешка ренална инсуфициенција ($Clcr = 30 \text{ ml/min}$) (видете Контраиндикации).
- Лабораториски анализи:
 - o Следење на бројот на тромбоцити при примена на нискомолекуларен хепарин и ризик од Хепарин индуцирана тромбоцитопенија (HIT тип 2):
Нискомолекуларните хепарини може да индуцираат HIT од тип 2, имунолошки индуцирани тешки тромбоцитопении кои се одговорни за појавата на артериска и венска тромбоемболија што може да ја наруши виталната или функционалната прогноза на пациентите (видете исто, Несакани дејства).
Со цел да се откријат HIT на најоптимален начин пациентите треба да се следат на следниов начин:
 - Кај пациенти кои претрпеле хируршка интервенција или траума (во последните 3 месеци):
Во хирургијата и трауматологијата е потребно спроведување на систематски лабораториски анализи кај сите пациенти, без оглед дали наменета на терапијата е превентивна или куративна, земајќи ја предвид инциденцата на HIT >0,1% до HIT >0,1%. Тука се подразбира и следење на бројот на тромбоцити:
 - пред терапијата со нискомолекуларни хепарини или најдоцна 24 часа по воведувањето на терапијата,
 - потоа, 2 пати неделно во период од еден месец (период на максимален ризик),
 - потоа, еднаш неделно сè до прекинувањето на терапијата во случај на продолжена терапија.
 - Кај други пациенти кои не претрпеле хируршка интервенција или траума (во последните 3 месеци):
Потребно е спроведување на систематски лабораториски анализи, без оглед дали наменета на терапијата е превентивна или куративна, според истите начини кои се применуваат во хирургијата и трауматологијата (види параграф погоре) кај пациентите кои:



- имаат историја на изложеност на нефракционирани хепарини или нискомолекуларни хепарини во последните 6 месеци, земајќи ја предвид инциденцата на HIT >0,1% до HIT >0,1%.
- страдаат од коморбидни состојби, земајќи ја предвид потенцијалната сериозност HIT кај овие пациенти.

Во другите случаи, земајќи ја предвид послабата инциденца на HIT (<0,1%), следењето на тромбоцитите може да се сведе на:

- следење на бројот на тромбоцитите пред започнувањето на третманот или најмалку 24 часа по почетокот на терапијата,
- следење на бројот на тромбоцити во случај на клиничка манифестација која укажува на HIT (артериска и/или венска тромбоемболија, болни лезии на кожата на местото на инјектирање, алергиски или анафилактични реакции при примање на терапијата). 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.

На HIT треба да се посомнева во случај на број на тромбоцити под 150 000/mm³ (или 150 Giga/L) и/или при пад на бројот на тромбоцитите од 30 до 50% помеѓу две последователни броења пред секој третман. Ако се јави тромбоцитопенија, таа обично се јавува помеѓу 5. и 21. ден од започнувањето на терапијата со хепарин (највисока инциденца е регистрирана околу 10. ден). Оваа компликација се јавува многу порано кај пациенти со историја на тромбоцитопенија индуцирана со хепарин. Пријавени се и изолирани случаи на HIT по 21. ден. Поради тоа, пред почетокот на терапијата со нискомолекуларен хепарин, треба да се земе детална анамнеза од пациентот. Кај сите случаи, појавата на HIT е ургентна медицинска состојба која наложува консултација со специјалист. Во пракса, ризикот од појава на HIT постои при секое значајно намалување (30-50% од почетните вредности) на бројот на тромбоцитите, без разлика дали бројот има паднато до критичната вредност. Доколку ова се случи, треба да се преземат следните мерки:

- 1/ Одредување на бројот на тромбоцитите.
 - 2/ Прекинување на третманот со хепарин (ако се потврди намален број на тромбоцити или не е утврдена друга очигледна причина) Со помош на цитратна туба треба да се земе примерок за да се направи *in vitro* тест за одредување на агрегацијата на тромбоцитите и имунолошки тестови. Во овие услови треба да се преземат ургентни мерки за третирање на состојбата без да се чека на резултатите од *in vitro* тестот за одредување на агрегацијата на тромбоцитите и имунолошките тестови бидејќи овие испитувања рутински се изведуваат само во некои специјализирани лаборатории, а резултатите се добиваат по неколку часа во најдобар случај. *In vitro* тестот за одредување на агрегацијата на тромбоцитите и имунолошките тестови се од голема важност за поставување на дијагноза на компликациите, бидејќи доколку се продолжи со терапијата со хепарин, постои многу висок ризик од појава на тромбоза.
 - 3/ Превенција или терапија на компликациите асоцирани со ХИТ. Ако мора да се продолжи со антикоагулантната терапија, хепаринот мора да се замени со антитромботичен лек од друга група како на пример: натриум данапароид или хирудин, аплицирани во куративни или превентивни дози според потребата на пациентот. Преминувањето на перорални антикоагулантни лекови може да се направи само по нормализирање на бројот на тромбоцитите бидејќи, во спротивно, овие лекови може да ја егзацерираат тромбозата.
- Замена на хепарин со перорални антикоагулантни лекови.

Со цел да се следи ефектот на пероралната антикоагулантна терапија, пациентот мора да е под постојан клинички мониторинг и лабораториски анализи (протромбинско време изразено како INR).

Хепаринската терапија треба да се продолжи со примена на постојана доза сè додека пероралните антикоагулантни лекови не достигнат максимален ефект, со цел INR да се одржи во рамките на потребниот терапевтски опсег, во две последователни испитувања.

○ Следење на анти-Ха активност:

Не е утврдена корисноста на лабораториските тестови за испитување на ефикасноста на третманот со нискомолекуларни хепарини бидејќи повеќето клинички студии за прикажување на ефикасноста од терапијата со нискомолекуларни хепарини се спроведени со примена на доза одредена според телесната тежина на пациентот, без специфичен лабораториски мониторинг. Меѓутоа, одредувањето на активноста на анти-Ха факторот може да биде корисно за да се избегнат хеморагиските компликации во одредени клинички ситуации кои често се асоцирани со ризик од предозирање.

Овие клинички состојби најчесто вклучуваат куративна примена на нискомолекуларен хепарин (поради висината на дозата) кај пациенти со:

- слабо до умерено ренално оштетување (клиренс на креатинин околу 30-60 ml/мин пресметан според формулата на Cockcroft): Нискомолекуларните хепарини примарно се елиминираат преку бубрезите, за разлика од стандардниот нефракциониран хепарин и секое оштетување на реналната функција може да резултира со релативно предозирање. Употребата на нискомолекуларни хепарини е контраиндицирана кај пациенти со дијагностицирана тешка ренална инсуфициенција (видете Контраиндикации);
- екстремно висока или ниска телесна тежина (кахексија, обезитас);
- крварење со непозната етиологија.

При примена на профилактички дози од нискомолекуларни хепарини или кај пациенти на дијализа, нема потреба да се прават лабораториски анализи бидејќи еноксапарин може да се дава безбедно во рамките на пропишаните дози и времетраењето на третманот.

За да се открие можната акумулација по повеќекратна апликација на хепарин, се препорачува крвните примероци за тестирање да се земаат 4 часа после третата инјекција при апликација на две субкутани инјекции на ден.

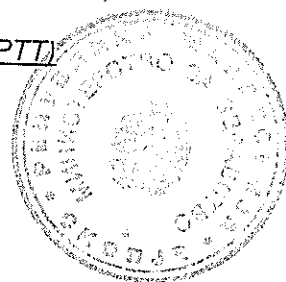
Повторувањето на мерењето на анти-Ха активноста на секои два до три дена за да се измери хепаринемията, бара индивидуално разгледување во зависност од резултатите од претходното мерење, при што може да дојде до измена на дозата на нискомолекуларни хепарини.

Анти-Ха активноста е различна кај секој нискомолекуларен хепарин и секој различен режим на дозирање.

Според достапните податоци, средната вредност ($\pm$ стандардна девијација) регистрирана 4 часа по седмата инјекција на еноксапарин во доза од 100 анти-Ха IU/kg/ две инјекции во 24 часа, е 1.20 ± 0.17 анти-Ха IU/ml.

Оваа средна вредност е регистрирана за време на клиничките испитувања за анти-Ха активност со користење на хромоген метод (амидолитичен).

○ Активизирано парцијално тромбопластинско време (aPTT)



Некои нискомолекуларни хепарини умерено го зголемуваат aPTT. Оваа промена нема клиничка релевантност и поради тоа овој тест не се применува за следење на третманот со нискомолекуларни хепарини.

- Спинална/епидурална анестезија при превентивна употреба на нискомолекуларни хепарини:

Како и при давање на други антикоагулантни лекови, може да се забележат ретки случаи на спинален хематом кој предизвикува долготрајна или постојана парализа при истовремена администрација на нискомолекуларни хепарини и спинална/епидурална анестезија.

Ризикот од добивање на спинален хематом е поголем при употреба на епидурален катетер отколку при спинална анестезија.

Ризикот од појава на вакви ретки случаи може да се зголеми со постоперативна продолжена употреба на епидурален катетер.

Доколку има потреба од преоперативна примена на нискомолекуларни хепарини (пациенти кои се долго време лежечки, траума) и по внимателна процена на користа од локална/регионална спинална анестезија, пациентите кои преоперативно примале нискомолекуларни хепарини може да се анестезираат само под услов да има временски период од најмалку 12 часа помеѓу инјекцијата со хепарин и спиналната анестезија. Потребни се посебни мерки на претпазливост и често следење на невролошкиот статус поради ризикот од појава на спинален хематом.

Кај речиси сите пациенти, профилактичната терапија со нискомолекуларни хепарини може да се воведи 6-8 часа по анестезијата или отстранувањето на катетерот, со мониторинг на невролошкиот статус на пациентот.

При коадминистрација на други лекови кои имаат дејство врз хемостазата (на пример, нестероидни антиинфламаторни лекови, аспирин), треба да се преземат посебни мерки на претпазливост.

- Клинички состојби кои вклучуваат посебен ризик

(при овие состојби потребен е посебен мониторинг за време на третманот)

- Хепатална инсуфициенција;
- Историја на гастроинтестинален улкус или која било органска лезија со склоност за крварење;
- Хориоретинална васкуларна болест;
- Постооперативно, по операција на мозокот или 'рбетниот мозок;
- Лумбална пункција: треба да се земе предвид ризикот од интраспинално крварење доколку е можно, процедурата да се одложи;
- Истовремена апликација на лекови кои имаат дејство врз хемостазата (видете Интеракции со други лекови и други форми на интеракции):

- Постапки на реваскуларизација со коронарна ангиопластика (за CLEXANE 6000, 8000, 10 000 и 30 000 anti-Xa IU):

Со цел ризикот од крварење да се намали на минимум, за време на коронарна ангиопластика, при третман на нестабилна ангина, не-Q-инфаркт на миокард и акутен миокардијален инфаркт со СТ-елевација, се препорачува строго придржување до препорачаните интервали помеѓу дозите на еноксапарин. Многу е важно да се постигне хемостаза на местото на пункција за перкутана коронарна интервенција. Во случај да се користи затворено медицинско помагало, облогата може да се отстрани веднаш. Ако се користи мануелен метод на васкуларна компресија, облогата треба да се отстрани 6 часа после последната ИВ/СК инјекција на еноксапарин натриум. Ако терапијата со еноксапарин натриум треба да продолжи, наредната доза не смее да се даде порано од 6 до 8 часа после отстранувањето на облогата. Местото на кое е

изведена процедурата треба внимателно да се следи за појава на знаци на крварење или формирање на хематом.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ:

Одредени лекови или класи на лекови го зголемуваат ризикот од хиперкалиемија: калиумови соли, диуретици кои го штедат калиумот, инхибитори на конверзијата на ензими, ангиотензин II инхибитори, нестероидни антиинфламаторни лекови, хепарини (нискомолекуларен или нефракциониран хепарин), циклоспорин и такролимус, триметоприм.

Појавата на хиперкалиемија зависи од присутните фактори на ризик.

Ризикот е поголем при коадминистрација на претходно спомнатите лекови.

Постари пациенти (на возраст под 65 години) кај кои се аплицираат куративни дози на нискомолекуларни хепарини и постари пациенти (на возраст над 65 години) без оглед на дозата на нискомолекуларни хепарини.

- **Комбинации кои не се препорачуваат:**

- Ацетилсалицилна киселина во аналгетска, антипиретска и антиинфламаторна доза (или други салицилати): Се зголемува ризикот од јавување на крварење (дериватите на салицилатите ја инхибираат функцијата на тромбоцитите и ја оштетуваат слузницата на гастроинтестиналниот тракт). Треба да се применува антипиретичен аналгетик кој не припаѓа на групата на салицилати (како парацетамол).
- Системски нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) (системска примена): Се зголемува ризикот од јавување на крварење (НСАИЛ ја инхибираат функцијата на тромбоцитите и ја оштетуваат слузницата на гастроинтестиналниот тракт). Ако истовременото давање не може да се избегне, треба внимателно да се следи клиничката слика на пациентот.
- Декстран 40 (парентално): Се зголемува ризикот од јавување на крварење (декстран 40 ја инхибира функцијата на тромбоцитите).

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

- Перорални антикоагулантни лекови: Потенцирање на антикоагулантниот ефект. При замена на хепарин со перорални антикоагуланси, клиничката слика и лабораториските вредности треба внимателно да се следат.

- **Комбинации на кои треба да се обрне внимание:**

- Инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите (со исклучок на ацетилсалицилна киселина во аналгетска, антипиретска и антиинфламаторна доза; НСАИЛ): абциксимаб, ацетилсалицилна киселина во антиагрегациона доза за третман на кардиолошки и невролошки заболувања, берапрост, клопидогрел, епифибатид, илопрост, тиклопидин, тирофибан. Се зголемува ризикот од јавување на крварење.

Пациенти на возраст под 65 години кај кои се аплицираат превентивни дози на нискомолекуларни хепарини.

- **Комбинации на кои треба да се обрне внимание:**

Комбинираната апликација на лекови кои делуваат на различни фази од хемостазата го зголемува ризикот од крварење. Поради тоа, без разлика на возраста на пациентот, при коадминистрација на профилактичка доза од нискомолекуларни хепарини со перорални антикоагулантни лекови, инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите (ацетилсалицилна киселина во која било доза; НСАИЛ; клопидогрел, епифибатид,

илопрост, тиклопидин, тирифибан) и тромболитици, потребен е континуиран клинички мониторинг и лабораториски анализи.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ:

Бременост

Од студиите изведени кај животни нема докази за тератогено дејство на еноксапарин.

Во отсуство на тератоген ефект кај животни, не се очекува малформативен ефект кај луѓето. При спроведување на контролирани клинички испитувања кај двата специеси, утврдено е дека супстанциите кои предизвикуваат малформации кај луѓето имаат тератогено дејство и кај животните.

- **Профилактичка примена за време на првиот триместар од бременост и куративна примена:**

Нема доволно податоци за процена на можното фетотоксично и тератогено дејство на еноксапарин при апликација на лекот во профилактичка доза за време на првото тримесечје од бременоста или во куративна доза за време на целата бременост. Поради претпазливост, се препорачува еноксапарин да не се применува во профилактичка доза за време на првото тримесечје од бременоста, ниту во куративна доза за време на целата бременост.

Ако треба да се изврши епидурална анестезија, профилактичкиот третман со хепарин треба да се прекине најмалку 12 часа пред анестезијата.

Кај пациенти кои се на терапија со нискомолекуларен хепарин не смее да се изведува спинална или епидурална анестезија.

- **Профилактичка примена за време на вториот и третиот триместар од бременоста:**

Од клиничката примена на профилактички дози на еноксапарин кај ограничен број на трудници за време на вториот и третиот триместар од бременоста, нема докази за тератогено и фетотоксично дејство на лекот. Потребно е да се направат дополнителни студии за процена на штетното дејство од примената на лекот во овие услови.

Поради тоа, еноксапарин може да се применува во профилактичка доза за време на вториот и третиот триместар од бременоста само доколку е неопходно.

Ако треба да се изврши епидурална анестезија, профилактичкиот третман со хепарин треба да се прекине најмалку 12 часа пред анестезијата.

Доење

Еноксапарин не се ресорбира преку гастроинтестиналниот систем кај новородени и поради тоа лекот не е контраиндициран за употреба за време на доење.

4.7 ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И УПОТРЕБА НА МАШИНИ

Еноксапарин нема ефект врз способноста за возење и работа со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА:

- **Крварење:**

Несаканите дејства настануваат во присуство на:

- о фактори на ризик: органски лезии со тенденција кон крварење, истовремена администрација на одредени лекови (видете Контраиндикации и Интеракции со



други лекови и други форми на интеракции), возраст, нарушена функција на бубрезите или мала телесна тежина.

- Отстапување од режимот на дозирање, особено непридржување кон препорачаното времетраење на третманот и дозата одредена според телесната маса на пациентот (видете Посебни предупредувања/ ризик од крварење).

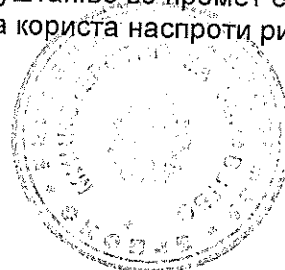
Пријавени се ретки случаи на спинален хематом по апликација на нискомолекуларен хепарин кај пациенти за време на спинална анестезија, аналгезија или епидурална анестезија. Овие несакани дејства резултираат со невролошки лезии од различен степен, вклучувајќи и долготрајна или перманентна парализа (видете Претпазливост при употреба на лекот).

По субкутана апликација постои можност од појава на хематоми на местото на инјектирање. Ризикот е поголем при непридржување кон препорачаната техника за инјектирање или при користење на несоодветен материјал за инјектирање. Ретко, на местото на инјектирање може да се јават солидни инфламаторни нодули кои исчезнуваат за неколку дена и не е потребно прекинување на лекувањето.

- Тромбоцитопенија. Може да се јават два типа на тромбоцитопенија:
 - во повеќето случаи се јавува Тип I тромбоцитопенија (умерена, со број на тромбоцити $>100\ 000/\text{mm}^3$, се јавува рано -пред петтиот ден од терапијата и нема потреба од прекинување на третманот);
 - Ретко се јавува тешка имуноалергиска тромбоцитопенија Тип II (HIT) со непозната фреквенција на јавување (видете Мерки на претпазливост и предупредување).
- Асимптоматски и реверзибилен пораст на бројот на тромбоцитите.
- Постојат извештаи за некроза на кожата најчесто регистрирана на местото на инјектирање на хепарин и нискомолекуларни хепарини. Овие лезии се придружени со пурпура или со болни, инфилтрирани плаки. Во вакви случаи треба да се прекине давањето на еноксапарин
- Ретко, може да се јават кожни или системски реакции на пречувствителност. Во некои случаи, третманот треба да се прекине.
- При долготрајна терапија со нефракциониран хепарин, не може да се исклучи ризикот од остеопороза.
- Транзиторно зголемување на трансминазите.
- Ретки случаи на хиперкалиемија.
- Во ретки случаи може да се јави васкулит како резултат на кожна пречувствителност.
- Многу ретко е пријавена хипереозинофилија која се јавува изолирано или асоцирано со кожни реакции и се повлекува со прекинувањето на терапијата.

Пријавување на суспектни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува следење на користа наспроти ризикот од



употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармакоцигиланца.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОТ:

Предозирањето кое се јавува при субкутана администрација на големи дози на нискомолекуларен хепарин води до хеморагиски компликации.

Во случај на крварење, одредени пациенти може да се третираат со протамин сулфат, земајќи го предвид следното:

- Ефикасноста на протамин сулфат е многу пониска во однос на неговата ефикасност при предозирање со нефракциониран хепарин;
- Треба добро да се процени односот корист/ризик од појавата на несакани дејства на протамин сулфат (особено анафилактичен шок). Неутрализацијата се изведува преку бавна интравенска инјекција на протамин (сулфат или хидрохлорид).

Потребната доза на протамин сулфат зависи од:

- Инјектираната доза на хепарин (100 антихепарински единици протамин го неутрализираат дејството на 100 анти-Ха IU нискомолекуларен хепарин), под услов еноксапарин натриум да е аплициран во изминатите 8 часа,
- Времето поминато од инјекцијата на хепарин:
 - ако има поминато повеќе од 8 часа од апликацијата на еноксапарин натриум, треба да се даде инфузија од 50 антихепарински единици протамин на 100 анти-Ха IU нискомолекуларен хепарин, или, доколку е потребно, да се аплицира втора доза на протамин;
 - ако има поминато повеќе од 12 часа од апликацијата на еноксапарин натриум, нема потреба да се аплицира протамин.

Овие препораки се однесуваат на пациенти со нормална ренална функција кои примаат повеќекратни дози на еноксапарин.

Сепак, анти-Ха активност не може целосно да се неутрализира.

Поради фармакокинетиката на апсорпцијата на нискомолекуларен хепарин, неутрализацијата може да е транзитрна, што наложува потреба тоталната потребна доза на протамин да се подели во неколку инјекции (2-4) кои се аплицираат во период од 24 часа.

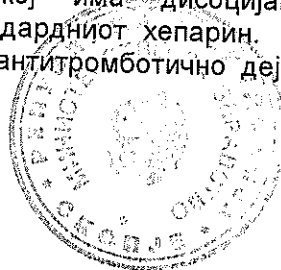
Не се пријавени сериозни несакани дејства по ингестија на нискомолекуларен хепарин (дури и при ингестија на високи дози), заради слабата гастрична и интестинална апсорпција на лекот.

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: антиромботични лекови, АТС код: B01AB05.

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ ДЕЈСТВА:

Еноксапарин е нискомолекуларен хепарин во кој има дисоцијација на антиромботичниот и антикоагулациониот ефект на стандардниот хепарин. Неговата анти-Ха активност е поголема од неговото анти-IIa или антиромботично дејство. Кај еноксапарин, односот на овие два ефекта е 3:6.



Применет во профилактичка доза, лекот нема значајно влијание врз aPTT.

Применет во терапевска доза, го продолжува aPTT за 1.5-2.2 пати во периодот на максималната активност во однос на контролните вредности. Ова продолжување на aPTT влијае врз преостанатата антитромботична активност.

Профилактичен третман на венски тромбози кај пациенти кои долго време лежат поради акутно заболување:

Кај 1102 пациенти со умерен ризик од венска тромбоемболија кои лежат поради акутно заболување помалку од 3 дена беше спроведено рандомизирано, двојно-слепо испитување (MEDENOX) споредувајќи ја ефикасноста и толерантноста на еноксапарин 2000 анти-Xa IU/ 0,2 ml (20 mg/0,2 ml) и 4000 анти-Xa IU/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) со плацебо, при што истите се аплицираат субкутано, еднаш на ден во период од 6 до 14 дена за профилaksa на венско тромбоемболиско заболување. Пациентите на возраст над 40 години имаа срцева инсуфициенција (NYHA класа III или IV), акутна респираторна инсуфициенција која укажува на или предизвикува хронична респираторна инсуфициенција, инфекција или акутно ревматско заболување проследено со барем еден друг фактор на ризик од венска тромбоемболија (возраст > 75 години, карцином, историја на венска тромбоемболија, прекумерена телесна тежина, варикозни вени, хормонална терапија, хронична срцева или респираторна инсуфициенција).

Пациентите со висок ризик од венски тромбоемболиски компликации (акутен инфаркт на миокард, срцева патологија која наложува терапија со антикоагулантни лекови како што е аритмијата или валвуларната патологија, интубирани пациенти или пациенти кои претрпеле мозочен удар во последните 3 месеци) беа исто така вклучени во испитувањето.

Основниот критериум на ефикасност беше инциденцата на заболувања од венска тромбоемболија кои биле откриени околу десеттиот ден (+/- 4) и дефинирани на следниов начин:

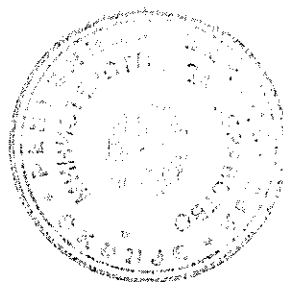
- Длабока венска тромбоза (ДВТ) документирана со систематска флебографија (83,4% од испитаниците) или со Doppler екографија (16,6% од испитаниците) во случај на симптоматска ДТВ,
- Симптоматска пулмонална емболија без фатални последици, поврдна со пулмонална ангиографија или спирален скенер,
- или фатална пулмонална емболја.

Кај 866 од пациентите кои беа предмет на испитување, после 10 дена ((+/- 4) беше забележано значително намалување на инциденцата на венска тромбоемболија, 16/291 (5,5%) кај групата CLEXANE 4000 анти-Xa IU /0,4 ml (40 mg /0,4 ml) наспроти 43/288 (14,9 %) кај плацебо групата ($p=0,0002$). Најголемиот дел од случаите на длабока венска тромбоза беа асимптоматски (беа забележани само 6 симптоматски случаи на длабока венска тромбоза). Користа од лекот траеше 3 месеци.

Кај 59% од пациентите беше забележана способност за самостојно движење (> 10 метри) за време на терапијата со CLEXANE 4000 анти-Xa IU /0,4 ml (40 mg/0,4 ml).

Во поглед на безбедноста, хематомите или екимозите со димензија над 5 cm на местото на инјектирање беа многу чести кај групата CLEXANE 4000 анти-Xa IU /0,4 ml (40 mg/ ml) во споредба со плацебото.

Ова испитување не покажа голема разлика во поглед на ефикасноста помеѓу CLEXANE 2000 anti-Xa IU /0,2 ml (20 mg /0,2 ml) и плацебото.



Терапија на акутен инфаркт на миокардот со елевација на СТ-сегментот во комбинација со тромболитичен лек кај пациенти кои се подобни или не за коронарна ангиопластика

Во голема мултицентрична студија во која биле вклучени 20479 пациенти со СТЕМИ кои примале фибринолитична терапија, пациентите со рандомизација биле поделени во две групи: едната група примала еноксапарин натриум, еднократно, како интравенски болус во доза од 3000 анти-Ха IU придружено со 100 анти-Ха IU /kg еноксапарин како субкутана доза, а потоа 100 анти-Ха IU/kg еноксапарин на секои 12 часа или интравенски болус на 60 IU/kg (максимум 4000 IU) нефракциониран хепарин придружен со континуирана инфузија чија доза била прилагодена во зависност од вредностите на активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT). Субкутаните инјекции на еноксапарин биле давани до отпуштање од болница или максимум 8 дена (во 75% случаи најмалку 6 дена). Кај половина од пациентите кои примале еноксапарин, лекот им бил аплициран 48 часа пред отпуштањето (во 89.5% случаи ≥ 36 часа). Сите пациенти биле третирани и со аспирин во временски период од најмалку 30 дена. Дозирањето на еноксапарин било прилагодено кај пациентите на возраст ≥ 75 години: 75 IU/kg како СК инјекција на секои 12 часа без апликација на почетниот ИВ болус.

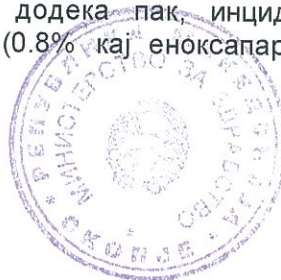
Кај 4716 (23%) пациенти била направена коронарна ангиопластика со давање на антиромботична поддршка со запазување на условите на слепост на испитувањето. Пациентите не примале дополнителна доза доколку субкутаната администрација на последната доза еноксапарин се извршила до 8 часа пред балон инфлацијата, односно примиле 30 анти-Ха IU/kg еноксапарин како ИВ болус доколку последната субкутана администрација на еноксапарин била пред повеќе од 8 часа од балон инфлацијата.

Еноксапарин натриум, во споредба со нефракциониран хепарин, покажал сигнификантно намалување на примарните параметри (на инциденцата на миокардијален реинфаркт и на целокупната смртност во првите 30 дена по рандомизацијата; 9.9% во групата третирана со еноксапарин наспроти 12.0% во групата третирана со нефракциониран хепарин (релативниот ризик со еноксапарин е намален за 17%, $p < 0.001$). Регистрирано е намалување на релативниот ризик за миокардијален реинфаркт за 31%, 3.4% (во еноксапарин групата) во однос на 5% (во групата која примала нефракциониран хепарин) ($p < 0.001$). Инциденцата на смртност е помала во еноксапарин групата, но без статистички релевантна разлика помеѓу двете групи (6.9% наспроти 7.5%; $p = 0.11$).

Следењето на користа од третманот со еноксапарин, преку бројни параметри за следење на ефикасноста, покажува дека користа од примената на еноксапарин е конзистентна во различни подгрупи: возраст, пол, локација на инфарктот, историја на дијабетес, историја на претходен миокардијален инфаркт, вид на дадени фибринолитички и временски интервал помеѓу појавата на првите симптоми и почетокот на терапијата.

Постои значајна корист од третманот со еноксапарин во споредба со нефракциониран хепарин кај пациентите кои се подложени на коронарна ангиопластика во период од 30 дена по рандомизацијата (10.8% наспроти 13.9%, со намалување на релативниот ризик за 23%) или кај пациентите кои биле третирани медикаментозно (9.7% наспроти 11.4%, со намалување на релативниот ризик за 15%).

Инциденцата на појава на големо крварење во период од 30 дена по рандомизацијата е значајно повисока во еноксапарин групата (2.1%) наспроти хепарин (1.4%) ($p < 0.0001$). Во еноксапарин групата е регистрирана поголема инциденца на гастроинтестинално крварење (0.5%) наспроти хепарин групата (0.1%), додека пак, инциденцата на интракранијално крварење е слична во двете групи (0.8% кај еноксапарин групата наспроти 0.7% кај хепарин групата).



После 30 дена од рандомизацијата, анализата на критериумите за целокупна клиничка корист укажува на статистички значајна супериорност ($p < 0.0001$) на еноксапарин наспроти нефракционираните хепарин: со намалување на релативниот ризик за 14% во прилог на еноксапарин (11.0% наспроти 12.8%) за критериумите кои опфаќаат од смрт, миокардијален реинфаркт или големо крварење (ТИМИ критериуми) во период од 30 дена; и намалување на релативниот ризик за 17% во прилог на еноксапарин (10.1% наспроти 12.2%) за критериумите кои опфаќаат од смрт, миокардијален реинфаркт или интракранијално крварење во период од 30 дена.

По период на следење од 12 месеци редукцијата на релативниот ризик била за 8% во прилог на еноксапарин (95% CI: 2-4) за критериумите кои опфаќаат миокардијален реинфаркт и севкупна смртност.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ ОСОБИНИ:

Фармакокинетскиот профил на еноксапарин беше одреден врз основа на плазматската анти-Ха и анти-IIa активност по поединечна и повеќекратна субкутана апликација и по единечна интравенска апликација на препорачаните дози (валидиран амидолитичен метод).

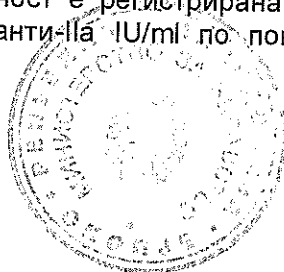
Биолошка расположливост

После субкутана инјекција, еноксапарин брзо и речиси комплетно се ресорбира (околу 100%); максималната плазматска активност се забележува помеѓу третиот и четвртиот час. Максималното дејство (изразено преку анти-Ха IU) е 0.18 ± 0.04 (по апликација на 2000 анти-Ха IU) и 0.43 ± 0.11 (по апликација на 4000 анти-Ха IU) во профилактската терапија, а 1.01 ± 0.14 (по апликација на 10000 анти-Ха IU) при куративна примена на лекот.

ИБ болус инјекција од 3000 анти-Ха IU придружена со 100 анти-Ха IU/kg субкутано на секои 12 часа покажува иницијален антифактор Ха активност од 1.16 IU/ml ($n=16$) и средно соодветствува на 88% од стабилното ниво во плазмата. Стабилна концентрација во плазмата се постигнува на вториот ден од третманот.

Фармакокинетиката на еноксапарин е линеарна во интервалот на препорачаната доза. Интра- и интериндивидуална варијабилност е ниска. По повеќекратна субкутана апликација на доза од 4000 анти-Ха IU, 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. Активноста на еноксапарин при негова стабилна концентрација во плазмата лесно може да се предвиди по апликација на единечна доза од лекот. По повеќекратна субкутана апликација на 100 анти-Ха IU/kg два пати на ден, стабилно ниво се постигнува помеѓу третиот и четвртиот ден со средна изложеност за околу 65% повисока во однос на единечната апликација и со максимална и минимална анти-Ха активност околу 1.2 и 0.52 анти-Ха IU/ml, соодветно. Врз основа на фармакокинетскиот профил на натриум еноксапарин, оваа разлика во стабилната концентрација е очекувана и во терапевтски опсег.

Плазматската анти-IIa активност по субкутана апликација е околу 10 пати пониска од анти-Ха активността. Средна максимална анти-IIa активност е регистрирана околу 3-4 часа по субкутана апликација и достигнува до 0.13 анти-IIa IU/ml по повеќекратна апликација на доза од 100 анти-Ха IU/kg два пати на ден.



Не се регистрирани фармакокинетски интеракции помеѓу еноксапарин и тромболитиците при нивна коадминистрација.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на анти-Ха активност на еноксапарин е околу 5L и е приближно еднаков со волуменот на крвта.

Метаболизам

Еноксапарин се метаболизира главно во црниот дроб со десулфација и/или деполимеризација.

Елиминација

По субкутана апликација, полуживотот на елиминација на анти-Ха активност е поголем за нискомолекуларните хепарини во однос на нефракционираниот хепарин. Еноксапарин покажува монофазна елиминација со полуживот од околу 4 часа по единечна субкутана апликација, до 7 часа при повеќекратна апликација. При примена на нискомолекуларен хепарин, активност во плазмата се јавува многу побрзо за анти-IIa активност отколку за анти-Ха активност. Еноксапарин и неговите метаболити се елиминираат преку бубрезите (несатурабилен механизам) и преку жолчката. Реналниот клиренс на фрагментите со анти-Ха активност 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:
Поради физиолошки нарушената функција на бубрезите, кај оваа популациона група е регистрирана побавна елиминација на лекот. Нема потреба од промена на дозата или распоредот на администрација при профилактичка примена на еноксапарин доколку оштетувањето на реналната функција е мало. Пред почетокот на терапијата со нискомолекуларни хепарини, треба да се направи процена на реналната функција на пациентот (особено кај пациенти на возраст над 75 години) и да се пресмета клиренсот на креатинин според формулата на Cockcroft (видете Претпазливост при употреба на лекот).
- Слабо до умерено ренално нарушување (клиренс на креатинин >30 ml/мин):
Во одредени случаи, при употреба на еноксапарин како куративна терапија, корисно е да се следи плазматската анти-Ха активност со цел да се спречи предозирање со лекот (видете Претпазливост при употреба на лекот).
- Хемодијализа:
Кај пациентите на хемодијализа, превенцијата на создавањето на тромби во екстракорпоралниот систем се постигнува со инјектирање на препорачаната доза од нискомолекуларен хепарин во артериската линија на почетокот на дијализата. Кај пациентите на дијализа, фармакокинетските параметри остануваат непроменети освен во случај на предозирање при што лекот преминува во системската циркулација што резултира со висока анти-Ха активност која води до терминална бубрежна инсуфициенција.

5.3 ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ:



Не се изведени долготрајни студии кај животни за евалуација на канцерогениот потенцијал на еноксапарин.

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.

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.

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.

Наспроти антикоагулантниот ефект на еноксапарин, 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.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1 ЕКСЦИПИЕНСИ

Вода за инјекции.

CLEXANE 30 000 анти-Ха IU /3 ml; како презерватив содржи бензил алкохол.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

CLEXANE не треба да се меша со други инјекции.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години.

CLEXANE 30 000 анти-Ха IU /3 ml; 2 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на температура до 25 °C.

Лекот да се чува во оригиналното пакување.

CLEXANE 30 000 анти-Ха IU /3 ml; По првото отворање да се чува на температура до 25°C во рок од најмногу 28 дена.

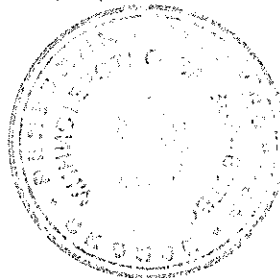
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА !

Начин на елиминирање и употреба:

За претходно наполнети шприцеви со безбедносен механизам:

CLEXANE е раствор за инјектирање во претходно наполент шприц со автоматски безбедносен механизам наменет за превенција на случајна повреда со иглата по инјектирањето на растворот. Инструкции за употреба на шприцот има во внатрешното упатство на лекот.

6.5 ПАКУВАЊЕ



- 0.2 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен) -кутија со 2 или 10 шприца.
- 0.4 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен) -кутија со 2 и 10 шприца.
- 0.6 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен) -кутија со 2 шприца.
- 0.8 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен)-кутија со 2 шприца.
- 1 ml раствор за инјектирање во претходно наполнет шприц (стаклен)-кутија со два шприца.
- 3 ml раствор за инјектирање во мултидозна вијала (безбојно стакло тип 1) затворена со гумено хлоробутилско капаче - една мултидозна вијала во кутија.

7.ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ПРАВАТА ОД ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:

Sanofi Winthrop Industrie
Zone Industrielle
76580 Le Trait
France

или

Sanofi Winthrop Industrie,
180 rue Jean Jaures,
94702 Maison Alford Cedex,
France

или

Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd.
Csanyikvolgy Site
Miskolc
Csanyikvolgy H-3510
Hungary

Производител на Clethane 30 000 анти-Xa IU/3 ml мултидозна вијала

Sanofi aventis SA;
Avda. De Leganes, 62, 28925 Alcorcon
Madrid, Шпанија

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА дооел
Ул. Ленинова бр. 5, 1000 Скопје, Република Македонија

8.БРОЈ НА РЕШЕНИЈАТА ЗА ПРОМЕТ

- Clethane®, раствор за инјектирање, 2000 anti-Xa IU/0.2 ml; 2 наполнети инјекциски шприца x 0.2 ml/кутија



- Clexane[®], раствор за инјектирање, 2000 anti-Xa IU /0,2 ml; 10 наполнети инјекциски шприца x 0,2 ml/кутија
- Clexane[®], раствор за инјектирање, 4000 anti-Xa IU /0,4 ml; 2 наполнети инјекциски шприца x 0,4 ml/кутија
- Clexane[®], раствор за инјектирање, 4000 anti-Xa IU /0,4 ml; 10 наполнети инјекциски шприца x 0,4 ml/кутија
- Clexane[®], раствор за инјектирање, 6000 anti-Xa IU/0,6 ml; 2 наполнети инјекциски шприца x 0,6 ml/кутија
- Clexane[®], раствор за инјектирање, 8000 anti-Xa IU/0,8 ml; 2 наполнети инјекциски шприца x 0,8 ml/кутија
- Clexane[®], раствор за инјектирање, 10 000 anti-Xa IU/1 ml; 2 наполнети инјекциски шприца x 1 ml/кутија
- Clexane[®], раствор за инјектирање, 30 000 anti-Xa IU/3 ml; 1 мултидозна вијала x 3 ml/кутија

9.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ
 Јуни, 2014

