

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Losmina 8000 IU (80 mg)/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 8000 IU anti-Xa aktivnosti enoksaparinnatrija (što odgovara 80 mg) u 0,8 ml vode za injekcije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Enoksaparinnatrij je biološka tvar koja se dobiva alkalnom depolimerizacijom benzilnog estera heparina dobivenog iz sluznice svinjskog crijeva.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).

Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Losmina je indicirana u odraslih za:

- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika, osobito onih koji se podvrgavaju ortopedskim ili općim kirurškim zahvatima, uključujući onkološke kirurške zahvate.
- profilaksu venske tromboembolijske bolesti u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću (kao što su akutno zatajenje srca, respiratorna insuficijencija, teške infekcije ili reumatske bolesti) i smanjenom pokretljivošću u kojih je povećan rizik od venske tromboembolije.
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), osim PE-a koji će vjerojatno zahtijevati trombolitičko liječenje ili kirurški zahvat.
- produljeno liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprječavanje njihovog ponavljanja u bolesnika koji boluju od karcinoma.
- sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.
- akutni koronarni sindrom:
 - liječenje nestabilne angine pectoris i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI), u kombinaciji s peroralnom primjenom acetilsalicilatne kiseline
 - liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI), uključujući bolesnike koji će se liječiti medikamentozno ili koji će naknadno biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti u umjereno rizičnih i visokorizičnih kirurških bolesnika

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

- U bolesnika s umjerenim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 2000 IU (20 mg) jedanput na dan supkutanom (s.c.) injekcijom. Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije kirurškog zahvata pokazalo se učinkovitim i sigurnim kod umjereno rizičnih kirurških zahvata.
U umjereno rizičnih bolesnika liječenje enoksaparinnatrijem treba održavati tijekom najmanje 7-10 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Profilaksu treba nastaviti sve dok bolesnik više ne bude značajno smanjeno pokretan.
- U bolesnika s visokim rizikom od tromboembolije preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom, a primjenu bi po mogućnosti trebalo započeti 12 sati prije operacije. Ako je potrebno započeti profilaksu enoksaparinnatrijem više od 12 sati prije operacije (npr. u visokorizičnih bolesnika koji čekaju na odgođen ortopedski kirurški zahvat), posljednja se injekcija mora primijeniti najmanje 12 sati prije kirurškog zahvata, a sljedeća 12 sati nakon njega.
 - Za bolesnike koji se podvrgavaju velikom ortopedskom kirurškom zahvatu preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 5 tjedana.
 - Za bolesnike s visokim rizikom od venske tromboembolije (VTE) koji se podvrgavaju onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici preporučuje se produljena tromboprofilaksa u trajanju do 4 tjedna.

Profilaksa venske tromboembolije u medikamentozno liječenih bolesnika

Preporučena doza enoksaparinnatrija je 4000 IU (40 mg) jedanput na dan s.c. injekcijom. Liječenje enoksaparinnatrijem propisuje se na najmanje 6 do 14 dana, neovisno o statusu oporavka (npr. pokretljivosti). Nije utvrđena korist liječenja duljeg od 14 dana.

Liječenje DVT-a i PE-a

Enoksaparinnatrij se može primijeniti supkutano kao jedna injekcija dnevno od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ili kao dvije injekcije dnevno od 100 IU/kg (1 mg/kg).

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

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

U produljenom liječenju duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i sprječavanju njihovog ponavljanja u bolesnika koji boluju od karcinoma liječnici moraju pažljivo procijeniti individualne rizike od tromboembolije i krvarenja u bolesnika.

Preporučena doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) primjenjuje se dvaput na dan supkutanom injekcijom tijekom 5 do 10 dana nakon čega slijedi doza od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutanom injekcijom u trajanju do 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja potrebno je ponovno procijeniti korist kontinuiranog liječenja antikoagulantima.

Sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka tijekom hemodijalize

Preporučena doza je 100 IU/kg (1 mg/kg) enoksaparinnatrija.

U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja, dozu treba smanjiti na 50 IU/kg (0,5 mg/kg) kod dvostrukog žilnog pristupa ili 75 IU/kg (0,75 mg/kg) kod jednostrukog žilnog pristupa.

Tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij treba injicirati kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu na početku postupka dijalize. Učinak te doze obično je dovoljan za 4-satnu dijalizu; međutim, ako se utvrde fibrinski prstenovi, npr. nakon dijalize koja traje dulje nego što je uobičajeno, može se primijeniti dodatna doza od 50 do 100 IU/kg (0,5 do 1 mg/kg).

Nema dostupnih podataka o bolesnicima u kojih se enoksaparinnatrij primjenjuje za profilaksu ili liječenje i tijekom postupaka hemodijalize.

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

- Za liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati s.c. injekcijom, u kombinaciji s antitrombocitnom terapijom. Liječenje treba održavati tijekom najmanje 2 dana i nastaviti do kliničke stabilizacije. Liječenje obično traje 2 do 8 dana.
Primjena acetilsalicilatne kiseline preporučuje se za sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija, uz početnu peroralnu udarnu dozu od 150 do 300 mg (u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni acetilsalicilatnom kiselinom) i dugoročnu terapiju održavanja dozom od 75 do 325 mg/dan, neovisno o strategiji liječenja.
- Za liječenje akutnog STEMI-ja, preporučena doza enoksaparinnatrija je jednokratni intravenski (i.v.) bolus od 3000 IU (30 mg) plus supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg), nakon koje slijedi supkutana primjena doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 10 000 IU (100 mg) za svaku od prve dvije supkutane doze). Potrebno je istodobno primjenjivati i odgovarajuću antitrombocitnu terapiju poput peroralne primjene acetilsalicilatne kiseline (75 do 325 mg jedanput na dan), ako nije kontraindicirana. Preporučeno trajanje liječenja je 8 dana ili do otpuštanja iz bolnice, što god nastupi prije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s trombolitikom (neovisno o tome je li specifičan za fibrin ili ne), enoksaparinnatrij treba primijeniti u razdoblju od 15 minuta prije do 30 minuta nakon početka fibrinolitičke terapije.
 - Za doziranje u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina, vidjeti dio "Starije osobe".
 - U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji, ako je posljednja supkutana doza enoksaparinnatrija primijenjena manje od 8 sati prije napuhavanja balona, nije potrebna dodatna doza. Ako je posljednja supkutana injekcija primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona, treba primijeniti intravensku bolusnu dozu enoksaparinnatrija od 30 IU/kg (0,3 mg/kg).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene.

Starije osobe

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

Za liječenje akutnog STEMI-ja u starijih bolesnika u dobi od ≥ 75 godina ne smije se primijeniti početna intravenska bolusna doza. Primjenu treba započeti supkutanom dozom od 75 IU/kg (0,75 mg/kg) svakih 12 sati (najviše 7500 IU [75 mg] samo za svaku od prve dvije supkutane doze, nakon kojih se liječenje nastavlja supkutanom dozama od 75 IU/kg [0,75 mg/kg]). Za doziranje u starijih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti odlomak "Oštećenje funkcije bubrega" u nastavku i dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

- Teško oštećenje funkcije bubrega

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

Tablica za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 15-30 ml/min):

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

Preporučene prilagodbe doze ne odnose se na primjenu kod hemodijalize.

- Umjereno i blago oštećenje funkcije bubrega

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

Način primjene

Losmina se ne smije primjenjivati intramuskularnim putem.

Za profilaksu venske tromboembolijske bolesti nakon kirurškog zahvata, liječenje DVT-a i PE-a, produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od karcinoma te liječenje nestabilne angine i NSTEMI-ja, enoksaparinnatrij treba primjenjivati supkutanom injekcijom.

- Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom, nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.
- Za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, enoksaparinnatrij se primjenjuje kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu.

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu odmah je spremna za korištenje.

- Tehnika supkutanog injiciranja:

Poželjno je primijeniti injekciju dok je bolesnik u ležećem položaju. Enoksaparinnatrij se primjenjuje dubokom supkutanom injekcijom.

Kako ne bi došlo do gubitka lijeka kod uporabe napunjenih štrcaljki, nemojte prije primjene injekcije uklanjati mjehurić zraka iz štrcaljke. Kada količinu lijeka koja će se injicirati morate prilagoditi prema tjelesnoj težini bolesnika, upotrijebite graduiranu napunjenu štrcaljku i prilagodite volumen izbacivanjem viška prije injekcije. Imajte na umu da u nekim slučajevima zbog oznaka na štrcaljki neće biti moguće prilagoditi volumen na točnu dozu, pa ga u tom slučaju treba zaokružiti na sljedeću najbližu oznaku.

Lijek treba primjenjivati u anterolateralnu ili posterolateralnu stijenku abdomena, naizmjenice na lijevu i desnu stranu.

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

Napomena za napunjene štrcaljke opremljene automatskim sigurnosnim sustavom: Sigurnosni sustav se aktivira na kraju injekcije (vidjeti upute u dijelu 6.6).

U slučaju samoinjiciranja, bolesnika treba uputiti da slijedi upute navedene u uputi o lijeku, koja se nalazi u pakiranju ovog lijeka.

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

Kod akutnog STEMI-ja, liječenje treba započeti jednokratnom intravenskom bolusnom injekcijom nakon koje se odmah primjenjuje supkutana injekcija.

Enoksaparinnatrij treba primijeniti kroz intravensku liniju. Ne smije se miješati niti primjenjivati istodobno s drugim lijekovima. Da bi se izbjeglo potencijalno miješanje enoksaparinnatrija s drugim lijekovima, odabrani intravenski pristup treba isprati dostatnom količinom fiziološke otopine ili otopine glukoze prije i nakon intravenske bolusne primjene enoksaparinnatrija kako bi se uklonili tragovi lijekova s otvora intravenske linije (porta). Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati zajedno s fiziološkom otopinom (0,9%) ili vodenom otopinom glukoze (5%).

- Početna bolusna doza od 3000 IU (30 mg)
Za početnu bolusnu dozu od 3000 IU (30 mg), uzmite enoksaparinnatrij u graduiranoj napunjenoj štrcaljki i izbacite višak volumena tako da u njoj ostane samo 3000 IU (30 mg) lijeka. Dozu od 3000 IU (30 mg) tada možete injicirati izravno u intravensku liniju.
- Dodatna bolusna doza za PCI kada je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona
U bolesnika koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji potrebno je primijeniti dodatnu intravensku bolusnu dozu od 30 IU/kg (0,3 mg/kg) ako je posljednja supkutana doza primijenjena više od 8 sati prije napuhavanja balona.

Da bi se osigurala točnost malog volumena koji treba injicirati, preporučuje se razrijediti lijek do 300 IU/ml (3 mg/ml).

Da bi se dobila otopina od 300 IU/ml (3 mg/ml) kada se koristi napunjena štrcaljka sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija, preporučuje se upotrijebiti infuzijsku vrećicu volumena 50 ml (s fiziološkom otopinom [0,9%] ili vodenom otopinom glukoze [5%]) na sljedeći način: Štrcaljkom izvucite 30 ml iz infuzijske vrećice i bacite tekućinu. Injicirajte sav sadržaj napunjene štrcaljke sa 6000 IU (60 mg) enoksaparinnatrija u 20 ml otopine koja je preostala u vrećici. Nježno promiješajte sadržaj vrećice. Štrcaljkom izvucite potreban volumen razrijeđene otopine za primjenu u intravensku liniju.

Nakon završetka razrjeđivanja, volumen koji treba injicirati može se izračunati korištenjem sljedeće jednadžbe [volumen razrijeđene otopine (ml) = bolesnikova tjelesna težina (kg) x 0,1] ili tablice u nastavku. Razrjeđivanje se preporučuje provesti neposredno prije primjene.

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

Tjelesna težina	Potrebna doza 30 IU/kg (0,3 mg/kg)	Volumen koji treba injicirati nakon razrjeđivanja do konačne koncentracije od 300 IU (3 mg) / ml
[kg]	IU	[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
105	3150	10,5
110	3300	11
115	3450	11,5
120	3600	12
125	3750	12,5
130	3900	13
135	4050	13,5
140	4200	14
145	4350	14,5
150	4500	15

- Injekcija u arterijsku liniju:

Primjenjuje se kroz arterijsku liniju sustava za dijalizu radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka u izvantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize.

Prelazak s enoksaparinnatrija na oralne antikoagulanse i obratno

- *Prelazak s enoksaparinnatrija na antagonist vitamina K i obratno*

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

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

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

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

U bolesnika koji trenutno primaju enoksaparinnatrij, njegovu primjenu treba prekinuti, a primjenu DOAK-a započeti 0 do 2 sata prije nego što je trebala biti primijenjena sljedeća doza enoksaparinnatrija, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka za DOAK. U bolesnika koji trenutno primaju DOAK, prvu dozu enoksaparinnatrija treba primijeniti u vrijeme kada je bolesnik trebao uzeti sljedeću dozu DOAK-a.

Primjena kod spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije

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

- Pri dozama koje se koriste za profilaksu

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

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

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

Uvođenje enoksaparinnatrija u dozi od 2000 IU (20 mg) 2 sata prije operacije nije kompatibilno s neuraksijalnom anestezijom.

- Pri dozama koje se koriste za liječenje

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

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

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

Bolesnici koji primaju dvije doze na dan (tj. 75 IU/kg (0,75 mg/kg) dva puta dnevno ili 100 IU/kg (1 mg/kg) dva puta dnevno) trebaju preskočiti drugu dozu enoksaparinnatrija kako bi se omogućio dovoljan vremenski razmak prije uvođenja ili uklanjanja katetera.

Razine aktivnosti anti-Xa i dalje su mjerljive u tim vremenskim točkama, pa navedeni vremenski razmaci nisu jamstvo da će se izbjeći neuraksijalni hematom.

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

4.3 Kontraindikacije

Enoksaparinnatrij je kontraindiciran u bolesnika sa:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

- *Sljedivost*

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

- *Općenito*

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

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

Primjena enoksaparinnatrija kontraindicirana je u bolesnika koji u anamnezi imaju imunološki posredovan HIT unutar prethodnih 100 dana ili prisutnost cirkulirajućih protutijela (vidjeti dio 4.3). Cirkulirajuća protutijela mogu biti prisutna tijekom nekoliko godina.

Enoksaparinnatrij se mora primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika koji u anamnezi (> 100 dana) imaju heparinom izazvanu trombocitopeniju bez cirkulirajućih protutijela. Odluka o primjeni enoksaparinnatrija u takvom slučaju smije se donijeti tek nakon pažljive ocjene koristi i rizika te razmatranja drugih mogućih neheparinskih terapija (npr. danaparoidnatrija ili lepirudina).

- *Praćenje broja trombocita*

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

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

Rizik od HIT-a veći je u poslijeoperacijskih bolesnika, i to prvenstveno nakon kirurških zahvata na srcu, te u onkoloških bolesnika.

Stoga se preporučuje odrediti broj trombocita prije početka liječenja enoksaparinnatrijem i redovito ga kontrolirati tijekom liječenja.

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

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

- *Krvarenje*

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

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

- poremećaj hemostaze,
- peptički ulkus u anamnezi,
- nedavno pretrpljen ishemijski moždani udar,
- teška arterijska hipertenzija,
- nedavna dijabetička retinopatija,
- neurološki ili oftalmološki kirurški zahvat,

- istodobna primjena lijekova koji utječu na hemostazu (vidjeti dio 4.5).

- *Laboratorijske pretrage*

U dozama u kojima se koristi za profilaksu venske tromboembolije, enoksaparinnatrij ne utječe značajno na vrijeme krvarenja ni opće parametre zgrušavanja krvi, a ne utječe ni na agregaciju trombocita ni na vezivanje fibrinogena za trombocite.

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

- *Spinalna/epiduralna anestezija ili lumbalna punkcija*

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

Kod primjene enoksaparinnatrija tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili spinalne punkcije prijavljeni su slučajevi neuraksijalnih hematoma, koji su doveli do dugoročne ili trajne paralize. Ti su događaji rijetki kada se enoksaparinnatrij primjenjuje u dozama od 4000 IU (40 mg) jedanput na dan ili nižima. Rizik od tih događaja veći je kod uporabe poslijeoperacijskih trajnih epiduralnih katetera, istodobne primjene dodatnih lijekova koji utječu na hemostazu, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije, kao i u bolesnika koji u anamnezi imaju kirurški zahvat na kralježnici ili deformaciju kralježnice.

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

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

- *Nekroza kože / kožni vaskulitis*

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

- *Postupci perkutane koronarne intervencije*

Kako bi se minimizirao rizik od krvarenja nakon krvožilnog pristupa tijekom liječenja nestabilne angine, NSTEMI-ja i akutnog STEMI-ja, treba se točno pridržavati preporučenih intervala između injekcijskih doza enoksaparinnatrija. Važno je postići hemostazu na mjestu uboda nakon PCI-ja. Ako se koristi pomagalo za okluziju, uvodnica se može odmah ukloniti. Ako se provodi ručna kompresija, uvodnicu treba ukloniti 6 sati nakon posljednje i.v./s.c. injekcije enoksaparinnatrija. Ako treba nastaviti liječenje enoksaparinnatrijem, sljedeća doza prema rasporedu smije se primijeniti tek 6 do 8 sati nakon uklanjanja uvodnice. Mjesto na

kojem je proveden zahvat treba promatrati zbog moguće pojave znakova krvarenja ili nastanka hematoma.

- *Akutni infektivni endokarditis*

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

- *Mehanički umjetni srčani zalisci*

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

- *Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima*

Primjena enoksaparinnatrija za tromboprofilaksu u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima nije adekvatno ispitana. U kliničkom ispitivanju provedenom u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij (100 IU/kg [1 mg/kg] dvaput na dan) za smanjenje rizika od tromboembolije, u 2 od 8 žena nastali su krvni ugrušci koji su uzrokovali opstrukciju zaliska i tako doveli do smrti majke i ploda. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su izolirani slučajevi tromboze zaliska u trudnica s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima koje su primale enoksaparinnatrij za tromboprofilaksu. Trudnice s mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima mogu imati povećan rizik od tromboembolije.

- *Starije osobe*

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

- *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

- *Oštećenje funkcije jetre*

Enoksaparinnatrij treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije zbog povećane mogućnosti krvarenja. Prilagodba doze na temelju praćenja razina aktivnosti anti-Xa nije pouzdana u bolesnika s cirozom jetre pa se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

- *Niska tjelesna težina*

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

- *Pretili bolesnici*

Pretili bolesnici imaju veći rizik od tromboembolije. Sigurnost i djelotvornost profilaktičkih doza kod pretilih bolesnika ($ITM > 30 \text{ kg/m}^2$) nisu u potpunosti ustanovljene i ne postoji konsenzus o prilagodbi doze. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma tromboembolije.

- *Hiperkalijemija*

Heparin može suprimirati lučenje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde i tako dovesti do hiperkalijemije (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnim zatajenjem bubrega i otprije postojećom metaboličkom acidozom te bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da povisuju razinu kalija (vidjeti dio 4.5). Treba redovito kontrolirati razinu kalija u plazmi, osobito u rizičnih bolesnika.

- *Prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*

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

Sadržaj natrija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

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

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

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

Istodobna primjena uz oprez:

Sljedeći lijekovi se mogu primjenjivati zajedno s enoksaparinnatrijem uz oprez:

- *Ostali lijekovi koji utječu na hemostazu kao što su:*

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

- *Lijekovi koji povisuju razinu kalija:*

Lijekovi koji povisuju razinu kalija u serumu mogu se primjenjivati istodobno s enoksaparinnatrijem uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dokaza da enoksaparin prolazi kroz placentarnu barijeru u ljudi tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Nema dostupnih podataka za prvo tromjesečje.

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

Enoksaparin natrij se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako liječnik utvrdi da postoji jasna potreba.

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

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se enoksaparin u neizmijenjenu obliku u majčino mlijeko u ljudi. Enoksaparin ili njegovi metaboliti u vrlo su maloj mjeri prelazili u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Oralna apsorpcija enoksaparin natrija nije izgledna. Losmina se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju enoksaparin natrija na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enoksaparin natrij ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Režim liječenja enoksaparin natrijem koji se primjenjivao u tim kliničkim ispitivanjima razlikovao se ovisno o indikacijama. Doza enoksaparin natrija iznosila je 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan za profilaksu duboke venske tromboze nakon kirurškog zahvata ili u medikamentozno liječenih bolesnika s akutnom bolešću i izuzetno ograničenom pokretljivošću. Kod liječenja DVT-a praćenog PE-om ili bez njega, bolesnici su primali enoksaparin natrij u supkutanoj dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati ili u supkutanoj dozi od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan. U kliničkim ispitivanjima primjene za liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez Q-zupca, doza je iznosila 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati, dok je

u kliničkom ispitivanju primjene za liječenje akutnog STEMI-ja režim liječenja enoksaparinom uključivao primjenu intravenske bolusne doze od 3000 IU (30 mg), nakon koje se primjenjivala supkutana doza od 100 IU/kg (1 mg/kg) svakih 12 sati.

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave bile krvarenja, trombocitopenija i trombocitoza (vidjeti dio 4.4 i odlomak "Opis odabranih nuspojava" u nastavku).

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

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

Tablični prikaz nuspojava

Ostale nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (*označava nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet) navedene su u nastavku.

Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Poremećaji imunološkog sustava

- Često: alergijska reakcija
- Rijetko: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok*

Poremećaji živčanog sustava

- Često: glavobolja*

Krvožilni poremećaji

- Rijetko: hematom kralježnice* (ili neuraksijalni hematom). Te su nuspojave dovele do različitih stupnjeva neuroloških oštećenja, uključujući dugotrajnu ili trajnu paralizu (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji jetre i žuč

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

- Nepoznatom učestalošću: Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

Pretrage

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

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja

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

Retroperitonejska i intrakranijalna krvarenja uvijek su se smatrala velikima.

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

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

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

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

Trombocitopenija i trombocitoza

Organski sustav	Profilaksa u kirurških bolesnika	Profilaksa u medikamentozno liječenih bolesnika	Liječenje u bolesnika s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	Produljeno liječenje DVT-a i PE-a u bolesnika koji boluju od karcinoma	Liječenje u bolesnika s nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez-Q-zupca	Liječenje u bolesnika s akutnim STEMI-jem
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često: trombocitoza^β Često: trombocitopenija	Manje često: trombocitopenija	Vrlo često: trombocitoza^β Često: trombocitopenija	Nepoznato: trombocitopenija	Manje često: trombocitopenija	Često: trombocitoza^β trombocitopenija Vrlo rijetko: imunoalergijska trombocitopenija

^β: Povišena razina trombocita >400 G/l

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enoksaparinnatrija u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Slučajno predoziranje enoksaparinnatrijem nakon intravenske, izvantjelesne ili supkutane primjene može dovesti do komplikacija u vidu krvarenja. Nije izgledno da će se enoksaparinnatrij apsorbirati nakon peroralne primjene, čak ni ako se primijene visoke doze.

Liječenje

Antikoagulacijski učinci mogu se u velikoj mjeri neutralizirati sporom intravenskom injekcijom protamina. Doza protamina ovisi o injiciranoj dozi enoksaparinnatrija; ako je enoksaparinnatrij primijenjen unutar prethodnih 8 sati, 1 mg protamina neutralizira antikoagulacijski učinak 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako se enoksaparinnatrij injicirao više od 8 sati prije primjene protamina ili ako se utvrdi da treba primijeniti još jednu dozu protamina, može se primijeniti infuzija 0,5 mg protamina po 100 IU (1 mg) enoksaparinnatrija. Ako je od injekcije enoksaparinnatrija prošlo 12 sati, primjena protamina možda ni neće biti potrebna. Međutim, čak i kada se primijene visoke doze protamina, anti-Xa aktivnost enoksaparinnatrija nikada se u potpunosti ne neutralizira (maksimalno 60%) (vidjeti informacije o lijeku za soli protamina).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, heparinska skupina. ATK oznaka: B01A B05

Losmina je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Farmakodinamički učinci

Enoksaparin je heparin niske molekulske mase, srednje vrijednosti molekulske mase od približno 4500 daltona, u kojem su antitrombotska i antikoagulacijska aktivnost standardnog heparina razdvojene. Djelatna tvar je natrijeva sol.

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

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

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

Kada se koristi za profilaktičko liječenje, enoksaparin natrij ne utječe značajno na aPTV. Kada se koristi za kurativno liječenje, enoksaparin natrij može produljiti aPTV 1,5 – 2,2 puta u odnosu na kontrolno vrijeme pri vršnoj aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Profilaksa venske tromboembolijske bolesti povezane s kirurškim zahvatom

- Produljena profilaksa VTE-a nakon ortopedskog kirurškog zahvata

U dvostruko slijepom ispitivanju produljene profilakse u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zamjene kuka, 179 bolesnika bez venske tromboembolijske bolesti, koji su prvotno (tijekom hospitalizacije) bili liječeni enoksaparin natrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirano je da nakon otpusta iz bolnice prima enoksaparin natrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=90) s.c. jedanput na dan ili placebo (n=89) tijekom 3 tjedna. Incidencija DVT-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparin natrij nego uz placebo, a nije prijavljen nijedan slučaj PE-a. Nije došlo do velikih krvarenja.

Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

	Enoksaparin natrij 4000 IU (40 mg) jedanput na dan supkutano n (%)	Placebo jedanput na dan supkutano n (%)
Svi liječeni bolesnici koji su primali produljenu profilaksu	90 (100)	89 (100)
Ukupni VTE	6 (6,6)	18 (20,2)
• Ukupni DVT (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
• Proksimalni DVT (%)	5 (5,6) [#]	7 (8,8)
*p vrijednost naspram placeba =0,008		
[#] p vrijednost naspram placeba =0,537		

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju, 262 bolesnika bez VTE-a podvrgnuta kirurškom zahvatu zamjene kuka, koja su prvotno (tijekom hospitalizacije) bila liječena enoksaparin natrijem u supkutanoj dozi od 4000 IU (40 mg), randomizirana su da nakon otpuštanja iz bolnice primaju enoksaparin natrij u dozi od 4000 IU (40 mg) (n=131) s.c. jedanput na dan ili placebo (n=131) tijekom 3 tjedna. Slično kao i u prvom ispitivanju, incidencija VTE-a tijekom produljene profilakse bila je značajno niža uz enoksaparin natrij nego uz placebo i za ukupni VTE (21 uz enoksaparin natrij [16%] naspram 45 uz placebo [34,4%]; p=0,001) i za proksimalni DVT (8 uz enoksaparin natrij [6,1%] naspram 28 uz placebo [21,4%]; p < 0,001). Nije utvrđena razlika u velikim krvarenjima između skupine liječene enoksaparin natrijem i one koja je primala placebo.

- Produljena profilaksa DVT-a nakon onkološkog kirurškog zahvata
- Dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje uspoređivalo je sigurnost i djelotvornost četverotjednog i jednotjednog režima profilakse enoksaparinnatrijem u 332 bolesnika podvrgnuta elektivnom onkološkom kirurškom zahvatu u abdomenu ili zdjelici. Bolesnici su primali enoksaparinnatrij (4000 IU [40 mg] s.c.) svakodnevno tijekom 6 do 10 dana, nakon čega su bili randomizirani za primanje enoksaparinnatrija ili placeba tijekom još 21 dana. Obostrana venografija provedena je između 25. i 31. dana, ili ranije ako su se pojavili simptomi venske tromboembolije. Bolesnike se pratilo tijekom tri mjeseca. Profilaksa enoksaparinnatrijem tijekom četiri tjedna nakon onkološkog kirurškog zahvata u abdomenu ili zdjelici značajno je snizila incidenciju tromboze potvrđene venografijom u usporedbi s jednotjednom profilaksom enoksaparinnatrijem. Stopa venske tromboembolije na kraju dvostruko slijepe faze iznosila je 12,0% (n=20) u skupini koja je primala placebo te 4,8% (n=8) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem; p=0,02. Ta je razlika bila prisutna i nakon tri mjeseca (13,8% naspram 5,5% [n=23 naspram 9], p=0,01). Nije bilo razlika u stopama krvarenja ili drugih komplikacija tijekom dvostruko slijepog razdoblja i tijekom razdoblja praćenja.

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

U dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju s paralelnim skupinama, enoksaparinnatrij u dozi od 2000 IU (20 mg) ili 4000 IU (40 mg) supkutano jedanput na dan uspoređivao se s placebom u profilaksi DVT-a u medikamentozno liječenih bolesnika s izuzetno ograničenom pokretljivošću tijekom akutne bolesti (što se definiralo kao duljina hodne pruge < 10 metara tijekom ≤ 3 dana). U tom su ispitivanju sudjelovali bolesnici sa zatajenjem srca (NYHA kategorije III ili IV), akutnim respiratornim zatajenjem ili kompliciranom kroničnom respiratornom insuficijencijom te akutnom infekcijom ili akutnom reumatskom bolešću, povezanim s najmanje jednim faktorom rizika za VTE (dob ≥ 75 godina, rak, prethodni VTE, pretilost, varikozne vene, hormonska terapija te kronično srčano ili respiratorno zatajenje). U ispitivanje su bila uključena ukupno 1102 bolesnika, a liječeno je njih 1073. Liječenje je trajalo 6 do 14 dana (medijan trajanja: 7 dana). Kada se primjenjivao u dozi od 4000 IU (40 mg) s.c. jedanput na dan, enoksaparinnatrij je značajno snizio incidenciju VTE-a u odnosu na placebo. Podaci za djelotvornost navedeni su u sljedećoj tablici.

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

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

Stopa svih krvarenja i velikih krvarenja iznosila je 8,6% odnosno 1,1% u skupini koja je primala placebo, 11,7% odnosno 0,3% u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem u dozi od 2000 IU (20 mg) te 12,6% odnosno 1,7% u skupini koja je primala enoksaparinnatrij u dozi od 4000 IU (40 mg).

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

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

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

Tablica. Učinkovitost i sigurnost ishoda u ispitivanju RIETECAT

Ishod	Enoksaparin N=3526	Drugi heparini niske molekulske mase N=925	Prilagođeni omjeri hazarda enoksaparin / drugi heparini niske molekulske mase [95% interval pouzdanosti]
Ponavljanje VTE-a	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Velika krvarenja	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Manja krvarenja	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Ukupna smrtnost	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

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

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

Ishod N (%) (95% CI)	Enoksaparin u svim režimima doziranja N=1432	Enoksaparin – svi režimi doziranja					drugi heparini niske molekulske mase – odobreni u EU N=428
		Enoksaparin u jedanput dnevno N=444	Enoksaparin u dva puta dnevno N=529	Enoksaparin u dva puta dnevno do jedanput dnevno N=406	Enoksaparin u jedanput dnevno do dva puta dnevno N=14	Enoksaparin u više od jedne promjene režima N=39	
Ponavljanje VTE-a	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Velika krvarenja (smrtonosna ili nesmrtonosna)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)

a)							
Klinički značajna manja krvarenja	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
Smrt povezana sa smrtonosnom plućnom embolijom ili smrtonosnim krvarenjem	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%) -	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)

*svi su podaci s intervalom pouzdanosti od 95%

Liječenje duboke venske tromboze praćene plućnom embolijom ili bez nje

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

	Enoksaparinnatrij 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan supkutano n (%)	Enoksaparinnatrij 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan supkutano n (%)	Heparin - intravenska terapija prilagođena prema aPTV-u n (%)
Svi liječeni bolesnici s DVT-om praćenim PE-om ili bez njega	298 (100)	312 (100)	290 (100)
Ukupni VTE (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
• Samo DVT (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
• Proksimalni DVT (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
• PE (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
VTE = venski tromboembolijski događaj (DVT i/ili PE) * Intervali pouzdanosti od 95% za razlike između liječenja za ukupni VTE bili su: - enoksaparinnatrij jednom dnevno naspram heparina (-3,0 do 3,5) - enoksaparinnatrij svakih 12 sati naspram heparina (-4,2 do 1,7).			

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

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta

U velikom multicentričnom ispitivanju sudjelovao je 3171 bolesnik uključen u ispitivanje u akutnoj fazi nestabilne angine ili infarkta miokarda bez Q-zupca. Bolesnici su bili randomizirani da u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg jedanput na dan) primaju enoksaparinnatrij u dozi od 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. svakih 12 sati ili nefrakcionirani heparin u intravenskoj dozi prilagođenoj prema aPTV-u. Bolesnici su se morali liječiti u bolnici tijekom najmanje 2, a najviše 8 dana, do kliničke stabilizacije, postupaka revaskularizacije ili otpusta iz bolnice. Bolesnici se moralo pratiti do 30 dana. U usporedbi s heparinom, enoksaparinnatrij je značajno snizio kombiniranu incidenciju angine pektoris, infarkta miokarda i smrti, uz sniženje s 19,8 na 16,6% (smanjenje relativnog rizika: 16,2%) 14. dana. To sniženje kombinirane incidencije bilo je održano nakon 30 dana (s 23,3 na 19,8%; smanjenje relativnog rizika: 15%). Nije bilo značajnih razlika u velikim krvarenjima, iako je krvarenje na mjestu s.c. injiciranja bilo češće.

Liječenje akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta

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

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

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

Terapijska korist enoksaparinnatrija, koja je primijećena kod niza ishoda djelotvornosti, nastupila je nakon 48 sati, kada je zabilježeno smanjenje relativnog rizika od ponovljenog infarkta miokarda za 35% u usporedbi s liječenjem nefrakcioniranim heparinom ($p < 0,001$). Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, mjestu infarkta, šećernoj bolesti u anamnezi, infarktu miokarda u anamnezi, vrsti primijenjenog fibrinolitika i vremenu do liječenja ispitivanim lijekom.

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

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

Incidencija velikih krvarenja nakon 30 dana bila je značajno viša ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (2,1%) nego u onoj koja je primala heparin (1,4%). Incidencija

gastrointestinalnog krvarenja bila je viša u skupini liječenoj enoksaparinnatrijem (0,5%) nego u onoj koja je primala heparin (0,1%), dok je incidencija intrakranijalnog krvarenja bila slična u obje skupine (0,8% uz enoksaparinnatrij naspram 0,7% uz heparin). Povoljan učinak enoksaparinnatrija na primarnu mjeru ishoda primijećen tijekom prvih 30 dana održao se tijekom 12-mjesečnog razdoblja praćenja.

Oštećenje funkcije jetre

Prema podacima iz literature, čini se da je primjena enoksaparinnatrija u dozi od 4000 IU (40 mg) u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij B-C) sigurna i učinkovita za sprječavanje tromboze portalne vene. Treba napomenuti da ispitivanja literature mogu imati ograničenja. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer u tih bolesnika postoji povećana mogućnost krvarenja (vidjeti dio 4.4), a nisu provedena formalna ispitivanja utvrđivanja doze u bolesnika s cirozom (Child-Pugh stadij A, B i C).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće značajke

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

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost enoksaparinnatrija nakon supkutane injekcije, na temelju anti-Xa aktivnosti, iznosi gotovo 100%.

Mogu se koristiti različite doze i formulacije te režimi doziranja.

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

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

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

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

Čini se da je farmakokinetika enoksaparinnatrija linearna u svim preporučenim rasponima doza. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost je niska. Nakon ponovljene supkutane primjene ne dolazi do nakupljanja.

Plazmatska anti-IIa aktivnost nakon supkutane primjene približno je desetostruko niža nego anti-Xa aktivnost. Srednja vrijednost vršne anti-IIa aktivnosti bilježi se približno 3 do 4 sata nakon supkutane injekcije te doseže vrijednosti od 0,13 IU/ml i 0,19 IU/ml nakon ponovljene

primjene doze od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput na dan odnosno 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedanput na dan.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Enoksaparinnatrij je lijek s niskom stopom klirensa; srednja vrijednost plazmatskog klirensa anti-Xa aktivnosti nakon 6-satne i.v. infuzije doze od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) iznosi 0,74 l/h. Čini se da je eliminacija jednofazna, a poluvijek se kreće u rasponu od približno 5 sati nakon jednokratne supkutane doze do približno 7 sati nakon ponovljene primjene. Bubrežni klirens aktivnih fragmenata predstavlja približno 10% primijenjene doze, dok na ukupno izlučivanje aktivnih i neaktivnih fragmenata putem bubrega otpada približno 40% doze.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hemodijaliza

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

Tjelesna težina

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

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između enoksaparinnatrija i trombolitika pri njihovoj istodobnoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim antikoagulacijskih učinaka enoksaparinnatrija, nije bilo dokaza štetnih učinaka pri dozi od 15 mg/kg na dan u 13-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane primjene ni u štakora ni u pasa, te pri dozi od 10 mg/kg na dan u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti supkutane i intravenske primjene ni u štakora ni u majmuna.

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

Ispitivanja provedena na skotnim ženjkama štakora i kunića pri supkutanim dozama enoksaparinnatrija do 30 mg/kg/dan nisu otkrila dokaze teratogenih učinaka ni fetotoksičnosti. Utvrđeno je da enoksaparinnatrij ne utječe na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka i ženki štakora pri supkutanim dozama do 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supkutana injekcija

Ne smije se miješati s drugim lijekovima.

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

Enoksaparinnatrij se može sigurno primjenjivati s fiziološkom otopinom (0,9%) ili vodenom otopinom glukoze (5%) (vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki izrađenoj od stakla tipa I s klorobutilnim gumenim čepom s pričvršćenom iglom za injekciju i sa ili bez automatskog sigurnosnog uređaja.

Napunjene štrcaljke se čuvaju na plastičnim podlošcima i u kartonskim kutijama.

Losmina 8000 IU (80 mg)/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine za injekciju u graduiranoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Veličine pakiranja od 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 i 50 štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena štrcaljka je odmah spremna za upotrebu (vidjeti dio 4.2).

Za štrcaljke sa sigurnosnim uređajem igla mora biti okrenuta od korisnika i svih ostalih koji su prisutni. Sigurnosni sustav se aktivira čvrstim pritiskom na klip štrcaljke. Zaštitni sustav će automatski prekriti iglu i stvoriti zvučni klik koji potvrđuje aktivaciju uređaja.

Losmina napunjene štrcaljke su spremnici za jednokratnu primjenu – sav neiskorišteni lijek treba odbaciti.

Provjerite rok valjanosti na pakiranju ili na štrcaljki. Lijek se ne smije koristiti ako mu je istekao rok valjanosti. Provjerite da štrcaljka nije oštećena i da je lijek bistra otopina i da nema prisutnih čestica. Ako je štrcaljka oštećena ili lijek nije bistar, koristite drugu štrcaljku.

Štrcaljka se odmah mora baciti u najbliži spremnik predviđen za odlaganje oštih predmeta (s umetnutom iglom). Poklopac spremnika mora biti dobro zatvoren i spremnik smješten izvan dohvata djece.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Julián Camarillo, 35
28037 – Madrid
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-899560645

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2018.

Datum obnove odobrenja: 22. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. prosinca 2024.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (<http://www.halmed.hr/>)